

Untersuchungen über die
Bedeutung der Opiatantagonisten
für die Geburtshilfe

Evamaria Opitz



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555227_0052

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. W. Bickenbach

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEDEUTUNG
=====

DER OPIATANTAGONISTEN FÜR DIE GEBURTSHILFE
=====

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ev a m a r i a O p i t z

aus

München

1 9 5 8

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. B i c k e n b a c h

Dekan: Prof. Dr. W. S e i t z

Tag der mündlichen Prüfung: 7. 11. 1961

I N H A L T S A N G A B E

=====

	<u>Seite</u>
A. <u>Die Schmerzerleichterung unter der Geburt</u>	1
I. Die Bedeutung des Geburtsschmerzes	1
II. Möglichkeiten zur Beeinflussung des Geburtsschmerzes	3
B. <u>Die Analgetica (Die Opiate im weiteren Sinne)</u>	5
I. Überblick	5
II. Chemie des Morphins und morphinartiger Pharmaka	5
1. Morphin	5
2. Morphinan	6
3. Dromoran	7
4. Dolantin	8
III. Pharmakologische Wirkung und Nebenwirkungen	9
IV. Auswirkung der Analgetica auf die kindliche Atmung in der Geburtshilfe	9
C. <u>Die Asphyxie</u>	10
D. <u>Antagonisten gegen Morphin und synthetische Verbindungen vom Morphintypus</u>	12
I. Überblick	12
II. N-allyl-norcodein	14
III. N-allyl-normorphin	14
1. Tierexperimentelle Untersuchungen	15
2. Klinische Erfahrungen	15
3. N-allyl-normorphin in der Geburtshilfe	16
IV. (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan-tartrat	18
1. Chemie	18

	<u>Seite</u>
2. Wirkungsweise	20
3. Tierexperimentelle Untersuchungen	20
4. Klinische Erfahrungen	22
a) chirurgisch	22
b) gynäkologisch	25
c) geburtshilflich	26
 E. <u>Eigene Untersuchungen mit dem Allylderivat</u> <u>(-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan)</u>	 26
I. Analgeticum mixtum	28
II. Analgeticum mixtum + Allylderivat	32
III. Cliradon + Allylderivat	35
IV. Dolantin + Allylderivat	37
 F. <u>Diskussion der Ergebnisse</u>	 40
I. Analgeticum mixtum	41
II. Analgeticum mixtum + Allylderivat	42
III. Cliradon + Allylderivat	43
IV. Dolantin + Allylderivat	43
 G. <u>Beobachtungen über die Antidotwirkung bei gesonderter</u> <u>Verabreichung von Allylderivat</u>	 45
I. Intravenöse Injektion von Allylderivat in die Nabelvene zur Aufhebung kindlicher Atemdepressionen nach Analgetica	 45
II. Verabreichung von Allylderivat zur Vorbeugung einer drohenden medikamentösen Asphyxie bei einem partus praematurus	 46
III. Ergebnis	47
 H. <u>Schlussbetrachtung</u>	 47
 J. <u>Literaturverzeichnis</u>	 51

A. DIE SCHMERZLINDERUNG UNTER DER GEBURT

=====

I. Die Bedeutung des Geburtsschmerzes

Die Schmerzlinderung unter der Geburt wird mehr und mehr zu einem allgemeinen Anliegen und immer häufiger von den Gebärenden gefordert. Für den Geburtshelfer stellt sie jedoch nach wie vor ein ernstes Problem dar, mit dem er sich auseinanderzusetzen hat. Dazu ist es aber notwendig, daß er sich über die Bedeutung des Geburtsschmerzes im Klaren ist. Im Vordergrund stehen hierbei vornehmlich Überlegungen religiöser, psychischer und physischer Art.

Als von Gott bestimmtes Gesetz gilt seit jeher das Wort der Bibel "Du sollst unter Schmerzen Kinder gebären." In Castle Hill (Edinburgh) wurde vor 300 Jahren Eufamie Mac Farlane lebend verbrannt, weil er sich für die Schmerzstillung unter der Geburt einsetzte. Am 8. Januar 1956 nahm Papst Pius XII. vor Ärzten und Gynäkologen auf Einladung des Secrétariat International des Médecins Chatholiques" in Rom Stellung zu dem Problem der schmerzlosen Geburt. Er trat für eine natürliche Geburterleichterung ein, "ohne das Leben von Mutter oder Kind zu gefährden und dem Band der Mutterliebe, das - wie man behauptet - in diesen Augenblicken geknüpft wird, zu schaden" und erwähnte in diesem Zusammenhang die Behandlungsweise, die in der Entbindungsanstalt einer modernen Großstadt angewandt wurde: "Um der Mutter die Schmerzen zu ersparen, hatte man sie in hypnotischen Tiefschlaf versetzt.⁺⁾ Doch, so stellte man fest, hätte diese Behandlungsweise eine gewisse Gefühlskälte gegen das Kind nach sich gezogen. Um dem abzuhelpen, trug man in der Folgezeit Sorge, die Mutter während der Wehen mehrmals für einige Augenblicke aus dem Schlaf zu wecken. Auf diese Weise soll das, was man befürchtete, vermieden worden sein." (Papst Pius XII. (24)).

^{+) In Deutschland sind der hypnotische Dämmer Schlaf (v. Oettingen) und die Narkohypnose (Hallauer) als Schmerzlinderungsverfahren unter der Geburt bekannt.}

Diese Darstellung erscheint wenig einleuchtend, wenn man allein die Beschwerden der Schwangerschaft mit ihren großen Opfern der Mutter für das Kind oder das glückhafte Empfinden fast aller werdenden Mütter über die ersten Kindsbewegungen mit dem Ausblick auf baldiges Muttersein in Betracht zieht. Andererseits konnte man bei Frauen, deren Kinder z.B. durch einen Kaiserschnitt zur Welt gebracht worden sind oder unter Umständen vor Beginn der Wehen ihr Kind praktisch ohne Schmerzen bekommen haben, niemals eine Beeinträchtigung der mütterlichen Gefühlsbindung zu ihrem Kind beobachten. (Burger, K. (7)).

Das Problem, ob die völlig schmerzfreie Geburt eine gewisse Gefühlskälte der Mutter zu ihrem Kind mit sich bringt, ist von Ärzten und Psychologen heftig umstritten, nicht jedoch die Beobachtung, daß der emotionale Faktor der Angst einen wesentlichen Anteil am Geburtsschmerz überhaupt hat. Mit der psychologischen Situation der Schwangeren und Gebärenden, insbesondere im Hinblick auf die Entstehung der Angst, hat sich u.a. Prill (29) befaßt.

Die Angst beeinflußt aber nicht nur das emotionale Erlebnis des Geburtsschmerzes, sondern bewirkt über das vegetative Nervensystem auch eine objektive Veränderung des Geburtsverlaufs. Sie kann an der Gebärmutter zu schweren Folgen führen: "Von den leichten Spannungen am Muttermund lassen sich alle Übergänge bis zu den Verkrampfungen finden, deren Überwindung sowohl mit psychotherapeutischen als auch mit medikamentösen Versuchen manchmal nicht gelingt, so daß nur der Kaiserschnitt als Ausweg bleibt." (Martius, G. (19)). Durch die Angst der Kreissenden wird über die quergestreifte Muskulatur ein Abwehrmechanismus in Gang gebracht, der als Abwehrlordose bekannt ist und die Geburt erschwert."

Die Angst als wichtiger "Gefahrenschutzzinstinkt", wie Kretschmer es bezeichnet hat, ruft nicht allein die Geburtsschmerzen hervor. Zugleich sind die Schmerzen, ebenso wie die unwillkürliche Abwehrreaktion, eine natürliche Schutzeinrichtung des Körpers und weisen auf die Besonderheiten des Geburtsvorgangs hin. Beim Menschen sind sie allein schon durch den aufrechten Gang, den Verschuß der Bauchhöhle und die Öffnung des Geburtskanals nach unten vergleichsweise stärker als beim Tier. Dadurch verläuft die Geburt geburtsmechanisch wesentlich schwieriger. Ein weiteres Hindernis für den Ablauf der Geburt stellen zudem das vorspringende Promon-

torium und der große Hirnschädel dar. Damit vergrößern sich aber auch die Gefahren für die Mutter. So wird verständlich, daß die Geburtsschmerzen als ein Warnzeichen für die bevorstehende Geburt anzusehen sind und "als etwas Natürliches, den einzigen normalen Verletzungen, die es in der Natur gibt, den Geburtsverletzungen, zugeordnet sind." (Martius, H. und Bickenbach, W. (21)).

Der Ansicht Grantly Dick Read's (30), daß die normale Geburt ohne Schmerzen vor sich gehen müsse, können wir uns daher ebensowenig anschliessen wie seiner Behauptung, daß der Geburtsschmerz etwas Pathologisches sei, da es nach seiner Auffassung keine physiologische Funktion des Körpers gebe, die im normalen, gesunden Zustand zu Schmerzen führe.

Der eigentliche Geburtsschmerz ist ein Warnzeichen für die Gebärende, sich auf die bevorstehende Geburt einzustellen. Nach G. Martius (19) muß allein bei dem physiologischen Vorgang der Schwangerschaft und Geburt mit etwa 10-15 % Störungen gerechnet werden, die das Leben und die Gesundheit von Mutter und Kind zum Teil erheblich gefährden können, abgesehen von den Lage-, Haltungs- und Einstellungsanomalien, die etwa 6 % betragen. Somit ist der Geburtsschmerz als zwecksinig und keinesfalls als pathologisch zu bezeichnen. Die Angst, individuell und graduell verschieden, vermag ihn noch zu verstärken. Die Schmerzen psychisch zu beeinflussen und den physiologischen Ablauf der Geburt physisch zu erleichtern, ist eine wichtige und verantwortungsvolle Aufgabe des Geburtshelfers.

II. Möglichkeiten zur Beeinflussung des Geburtsschmerzes

Psychoprophylaxe und physische Schmerzerleichterung sind nur bedingt voneinander zu trennen, da sie sich gegenseitig ergänzen bzw. unterstützen. Letztere führt zu guten Ergebnissen, wenn eine individuelle allgemeinverständliche Unterrichtung der werdenden Mutter über den normalen Geburtsvorgang vorausgegangen ist. Ebenso tragen geeignete Entspannungsübungen, welche die Abbiegung der Wirbelsäule zur Abwehrlordose und damit eine mechanische Erschwerung der Geburt verhindern, zur Erleichterung bei. In diesem Zusammenhang ist die von Read vertretene Forderung "relaxed woman - relaxed cervix" für die Abschwächung des Geburtsschmerzes

einleuchtend, wobei darunter sowohl das seelische als auch das körperliche Aufgelockertsein verstanden wird; die Geburt ist ja nicht nur eine Entspannungsfra ge der Muskulatur, sondern eine physische und psychische Gesamtleistung der Kreissenden (7).

Hängt der Erfolg der psychischen Beeinflussung weitgehend von der Gebärenden selbst ab, so bleibt die physische Erleichterung des eigentlichen Geburtsschmerzes fast ausschließlich Aufgabe der ärztlichen Geburtsleitung. Sie berücksichtigt dabei die Stärke der individuell sehr verschieden empfundenen Schmerzen ebenso wie die Dauer der Geburt und versucht eine seelisch-körperliche Entspannung der Kreissenden herbeizuführen, ohne ihr die aktive Teilnahme an dem Erlebnis des Mutterwerdens zu versagen.

Die Anwendung schmerzstillender Maßnahmen ist nur insoweit gerechtfertigt, als sie für Mutter und Kind gefahrlos ist. Sie haben den Sinn, den unwillkürlich in Funktion tretenden Abwehrmechanismus der Gebärenden abzuschwächen und die Schmerzen der Geburtswehen, die durch Kontraktion und Retraktion des Uterus sowie Dehnung der Geburtswege entstehen, zu lindern.

Zahlreiche Mittel und Methoden stehen für die Schmerzbekämpfung unter der Geburt zur Verfügung. Sie reichen vom Brauch der Naturvölker, den Gebärenden Palmwein zu trinken zu geben, bis zur Trichloraethylen - Analgesie, die in neuerer Zeit besonderen Anklang gefunden hat und von den Kreissenden selbst als Inhalationsnarkose bedient werden kann. Lange war das von Liebig entwickelte und von Simpson durch seine Anwendung in der Geburtshilfe zuerst in die Medizin eingeführte Chloroform das Mittel der Wahl zur Schmerzstillung unter der Geburt in den europäischen Ländern. Bekannt geworden ist es durch seine Anwendung bei der Entbindung der Königin Viktoria von England unter dem Namen "Narcose à la reine". (Snow, (35)).

Die bisher gebräuchlichsten Verfahren sind

die Dämpfung der Schmerzrezeptoren durch Medikamente (Analgetica),

die gasförmigen Anaesthetika wie Lachgas, Trichloraethylen, Äther und Chloroform (Zentrale Wirkung),

die Ausschaltung der Schmerzleitung durch Leitungsanaesthesien.

B. DIE ANALGETICA (Die Opiate im weiteren Sinne)

=====

I. Überblick

In die Geburtshilfe haben besonders die Analgetica Eingang gefunden, die auf Grund ihrer morphinartigen Eigenschaften als "Opiate im weiteren Sinne" bezeichnet werden dürfen. In der vorliegenden Arbeit soll vornehmlich von ihnen die Rede sein.

Am Anfang des 19. Jahrhunderts gelang es, aus dem Opium, dem Saft der unreifen Früchte des Schlafmohns, *Papaver somniferum*, das Morphin darzustellen. Sein Gebrauch reicht bis in die Anfänge der Heilkunde zurück und seine Verbreitung in der heutigen Medizin haben wir Paracelsus zu verdanken. (Eichholtz, F. (12)). In der Folgezeit hat die Entwicklung auf dem Gebiet der Opiatforschung einen bedeutenden Aufschwung erfahren, der nicht zuletzt seinen Grund in der Forderung nach der Bekämpfung des Schmerzes überhaupt hatte. So konnten den natürlichen Opiaten durch die Synthese des Morphins, Morphinans und daraus entwickelter Morphinderivate vollwertige Analgetica gegenübergestellt werden, die in ihrer Wirkung den natürlichen Opiaten nicht nachstanden, sie eher noch übertrafen.

II. Chemie des Morphins und morphinartiger Pharmaka

- 1) Morphin
- 2) Morphinan
- 3) Dromoran
- 4) Dolantin

1) Morphin

Bereits in der Antike war den griechischen Ärzten der Gebrauch des Opiums aus dem Schlafmohn bekannt. Die Darstellung seiner analgetisch wirksamen Substanz gelang aber erst im Jahre 1804 dem Paderborner Apotheker

Sertürner. Er wies als erster auf die Alkaloidnatur dieses pflanzlichen Stoffes hin, die er **Morphin** nannte, und machte damit den Weg frei für spätere neue Synthesen stickstoffhaltiger Verbindungen mit basischem Charakter.

Die endgültige Synthese des Morphins wurde aber erst 1952, fast 150 Jahre später, durch die Amerikaner **Gates and Tschudi (15)** entwickelt. Diese späte Erkenntnis war darauf zurückzuführen, daß die Summenformel des Morphins zahlreiche Strukturmöglichkeiten zuläßt und das Aufstellen der Konstitutionsformel des Morphins dadurch nicht ohne weiteres gelang. Durch **Robinson und Schöpf** wurde die Morphinstruktur dann aufgestellt, als **Vongerichten und Schröter** das Phenantrengerüst im Morphinmolekül durch Zinkstaubdestillation nachgewiesen hatten. Der Phenantrenring bildet hier das Grundgerüst, das zum Ausgangsstoff für die weitere Entwicklung neuer Aufbaumethoden synthetischer Alkaloide wurde. (Abb. 1).

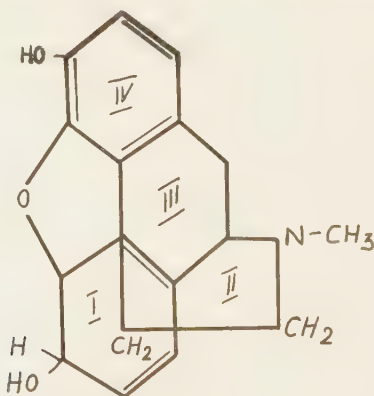


Abb. 1: Morphin (Robinson und Schöpf)

2) Morphinan

Die dem Morphin konstitutionell am nächsten stehende synthetische Verbindung, die als Morphinan bezeichnet ist und das vollständige Kohlenstoffgerüst der Morphinalkaloide enthält wurde von **Grewe (16)** 1946-1949 entwickelt. Ihm gelang 1947, nachdem Robinson erkannt hatte, daß die Isochinolinderivate als mögliche Vorläufer der Morphinalkaloide anzusehen

sind, aus 1-Benzyl-  9(10)-oktahydroisochinolin den sauerstofffreien Kern des Morphins, das Morphinan $C_{16}H_{21}N$, zu synthetisieren. (Abb. 2).

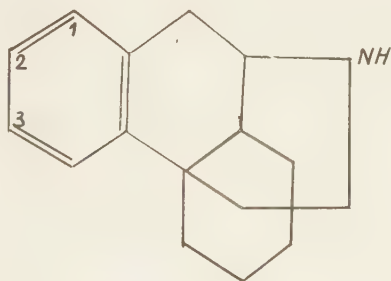


Abb. 2: Morphinan

Aufgrund dieser beachtenswerten Entdeckungen wurde die Entwicklung und Darstellung weiterer neuer Stoffe von morphinartigem Charakter ermöglicht.

3) Dromoran

Durch Methylierung des N-ständigen H-Atoms am Morphinan und Oxydation des C_3 gelang es, das (-) 3 Hydroxy-N-methylmorphinan zu entwickeln. Diese neue Verbindung unterscheidet sich vom Morphin durch das Fehlen der Sauerstoffbrücke, der alkoholischen Hydroxylgruppe und einer Doppelbindung am halben Ring. Therapeutisch findet sie unter dem Namen Dromoran der Firma Hoffmann-La Roche weitverbreitete Verwendung und zeichnet sich durch eine ungewöhnlich starke analgetische Wirkung aus, die nach klinischen Versuchen - selbst die des Morphins an Intensität und Dauer übertrifft. (Abb. 3)

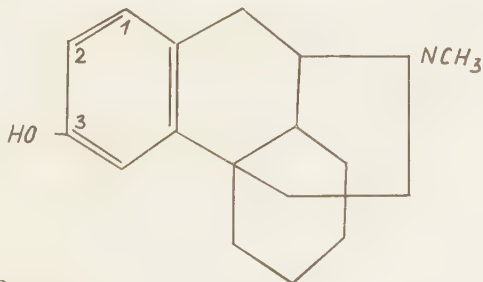


Abb. 3: Dromoran

4) Dolantin

Eine Bereicherung auf dem Gebiet morphinähnlich wirkender Substanzen wurde der Forschung durch die Arbeiten von Eisleb und Schaumann (13) zuteil. Sie machten die unerwartete Feststellung, daß der *l*-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäureäthylester, dessen Hydrochlorid als Dolantin bekannt geworden ist, außer der spasmolytischen Eigenschaft eine zentral-analgetische Wirkung von morphinartigem Charakter besitzt. Für das Zustandekommen der morphinartigen Wirkung ist nach Schaumann (31) die Kombination eines Piperidinrings mit einem Phenylkern in 4-Stellung und einem quartären zentralen C-Atom (x) erforderlich, wie die folgenden Formelbilder veranschaulichen. (Abb. 4 u. 5).

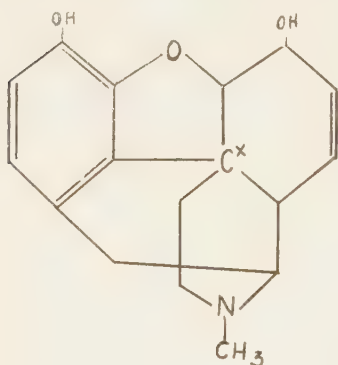


Abb. 4: Morphin

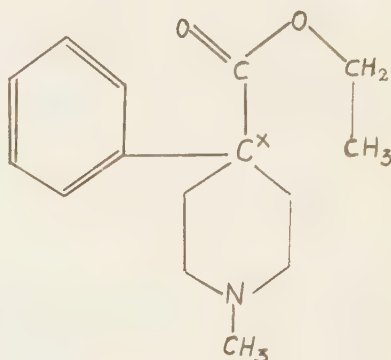


Abb. 5: Dolantin

Mit den natürlichen Opiaten und den "Opiaten im weiteren Sinne" stehen wirksame Mittel zur Bekämpfung des Schmerzes zur Verfügung, deren Bedeutung nicht nur in der Beseitigung des affektiven erlebnismäßigen Schmerzgefühls liegt, sondern die auch bei der engen Kopplung des Schmerzes mit dem vegetativen Nervensystem in die physiologischen Funktionen des Organismus eingreifen. Hier stellen sie das Gleichgewicht der physiologischen Regulationen wieder her, das durch Angst und Schmerz gestört worden ist und zu einer Übersteigerung des Vegetativums geführt hat. Auf diese Weise wird dem Organismus wieder zu einer rationellen Arbeitsleistung verholfen.

III. Pharmakologische Wirkung und Nebenwirkungen

Bei der Anwendung der Analgesie muß sich der Arzt über die pharmakologische Wirkung der verabreichten Analgetica im Klaren sein. Hier ist zu unterscheiden zwischen Haupt- und Nebenwirkungen, wobei unter Hauptwirkung der erwünschte analgetische Effekt, unter Nebenwirkungen die Effekte vor allem auf die Atmung und den Kreislauf zu verstehen sind. Beide Wirkungsrichtungen stellen eine physiologische Einheit dar. Die Nebenwirkungen sind eng mit dem analgetischen Effekt verknüpft. Schaumann (32) hat das durch sein "Protektives System" erklärt. Er bezeichnet damit ein spezifisches System im Organismus, an dem sich wiederum die spezifischen Wirkungen der betreffenden Opiate vollziehen. Die physiologischen Mechanismen, die im Dienste dieses Systems stehen und die Abwehr des Organismus gegen schädigende Einwirkungen auslösen, sind vor allem der Schmerz und die Atmung sowie Darmperistaltik und Kreislaufregulationen.

Die "antiprotektive" Wirkung des Morphins und morphinähnlich wirkender Analgetica besteht nun darin, daß sie die protektiven Mechanismen dämpfen bzw. aufheben. Bei der Schmerzbekämpfung mit den angeführten Pharmaka muß daher neben dem analgetischen Effekt mit unerwünschten Nebenwirkungen wie Kreislaufsymptomen, Darmatonie und Atemdepressionen gerechnet werden. Die Stärke solcher Nebenwirkungen ist dabei abhängig von der Größe der Analgesie und dem Zeitpunkt der Applikation.

Außer der erwünschten Beeinflussung des Schmerzzentrums in der Großhirnrinde werden also auch andere Regulationszentren, insbesondere das Atemzentrum, betroffen. Unter dem Einfluß der Opiate wird dieses unempfindlicher gegen den CO₂-Reiz. Eine Retention der Kohlensäure mit Gefahr der Hypoxie ist die Folge.

IV. Auswirkung der Analgetica auf die kindliche Atmung in der Geburtshilfe

In der Geburtshilfe erlangt die Anwendung opiatähnlich wirkender Analgetica besondere Bedeutung. Ihre Verabreichung, die der Linderung des Geburtsschmerzes dienen soll, kann zu einer Atemdepression des Neugeborenen

führen, da das kindliche Atemzentrum besonders empfindlich gegen die Wirkung von Analgetica ist.

Tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen haben gezeigt, daß diese Medikamente durch die Plazenta auf die Frucht übergehen und deren vegetativ-nervöse Regulationszentren beeinträchtigen. Durch diese Wirkung, vor allem auf das Atemzentrum, können sie mithin nach der Geburt des Kindes durch die Verhinderung einer ausreichenden Lungenentfaltung die Entstehung einer Asphyxie begünstigen. (Martius, G. (20)). Zugleich wird angenommen, daß sie durch Dämpfung des mütterlichen Atem- und Kreislaufzentrums den Sauerstoffgehalt des mütterlichen Blutes herabsetzen und zu einer Verminderung des Sauerstoffangebotes an die Frucht führen, wie S t u c k e (36) für das Dolantin nachgewiesen hat.

C. DIE ASPHYXIE =====

Jedes Ausbleiben der spontanen Atembewegung führt zunächst zu einem Zustand, der als A p n o e bezeichnet wird. Aus ihm entwickeln sich die Symptome des Sauerstoffmangels und der Kohlensäureüberladung, also der A s p h y x i e . ($\sigma\varphi\upsilon\acute{\xi}\epsilon\lambda\upsilon$ = pochen; Asphyxie bedeutet demnach Pulslosigkeit.) Dieser sprachliche Fehler wird heute vielfach durch die Bezeichnung A n o x i e , d.h. Fehlen von Sauerstoff, ersetzt, denn das noch lebende asphyktische Kind ist ja nicht pulslos. Andererseits werden mit Anoxie nicht die vielen anderen zur Erstickung beitragenden Komponenten, z.B. die Kohlensäureüberladung erfaßt. Geburtshelfer und Physiologen verstehen jedoch von jeher unter Asphyxie Sauerstoffmangel u n d Kohlensäurevergiftung. (P h i l i p p, E. (26)).

Nach C a z e a u x (1850) wird auch heute noch klinisch die Asphyxie der Neugeborenen nach ihrem äußeren Erscheinungsbild in eine b l a u e , Asphyxia livida (caerulea) und eine b l a s s e Form, Asphyxia pallida unterteilt.

Die "blaue" Hautfärbung des Neugeborenen ist die Folge der Kohlensäureüberladung, die zu einer Erweiterung der Hautgefäße führt, aus denen das dunkle, sauerstoffarme Blut cyanotisch durchschimmert. Die Atmung ist nur sehr oberflächlich, durch kurze schnappende Atemzüge gekennzeichnet; meist fehlt sie

überhaupt. Muskeltonus und Hautreflexe sind dagegen erhalten.

Ein Erblassen der Haut tritt bei höheren Graden von Sauerstoffmangel ein. Das Kind atmet überhaupt nicht, der Muskeltonus ist hypotonisch und schlaff, die Hautreflexe sind vollkommen erloschen. P i s k a ě k hat den Unterschied zwischen den beiden Erscheinungsformen kurz so ausgedrückt.

Asphyxia livida: Das Neugeborene sieht aus wie ein lebendes, dem die Atmung fehlt.

Asphyxia pallida . . . Das Neugeborene sieht aus wie ein totes, das noch Herzschlag hat.

Der Sauerstoffgehalt des fetalen Blutes ist verhältnismäßig gering und beträgt 10,6 ccm O₂ / 100 ccm Blut zu vergleichsweise 20 Vol % beim Erwachsenen. Damit entspricht er den atmosphärischen Verhältnissen in etwa 10 000 m Höhe (B a r c r o f t : "Everest in utero".)

Die Erfahrungen der Höhenphysiologie geben am besten Aufschluß über die Vorgänge, die sich im Sauerstoffmangel abspielen. Nach vorübergehenden Ausgleichsregulationen, die bei plötzlich starkem Sauerstoffmangel auftreten, kommt es zum Kreislaufkollaps, Absinken des systolischen Blutdrucks, Kleinerwerden der Blutdruckamplitude und Sinken der zunächst ansteigenden Pulsfrequenz: Der venöse Blutrückstrom zum Herzen läßt nach, weil ein Teil des strömenden Blutes in der Kreislaufperipherie versackt. Die nervösen Zentren werden dadurch weiter geschädigt, da vom Herzen aus die Gewebe in der Peripherie und damit auch das Gehirn mit zu wenig und noch dazu sauerstoffarmen Blut versorgt wird - ein Circulus vitiosus entsteht. (B i c k e n b a c h , W. (6)).

Grundlegende Untersuchungen über die Veränderung des Blutehemismus bei der Neugeborenen-Asphyxie hat E a s t m a n durchgeführt. Er stellte fest, daß bei der Asphyxie der Sauerstoffgehalt des kindlichen Blutes auf 1 Vol % abfallen kann. Der Milchsäuregehalt des Blutes, der normal 36 mg %/ 100 ccm beträgt, steigt bei anhaltender Asphyxie bis zu 89-95 mg % an. Ebenso kann der Gehalt an CO₂, der beim Neugeborenen einen Partialdruck von 32 mm Hg besitzt, bei der Asphyxie auf das Doppelte ansteigen. Die Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichts des Blutes stark auf die saure Seite ist die Folge

des gesteigerten Milchsäuregehaltes. Das CO_2 wird, trotz des erhöhten CO_2 -Partialdrucks aus seinen Verbindungen mit dem Alkali herausgedrängt. Das Kohlensäurebindungsvermögen des Blutes ist bei der Asphyxie daher stark vermindert. (B e c k , L. (4)). Der P_H -Wert des Blutes, der normal bei 7,35 liegt, kann bis auf 7,05 sinken. Zu einem letalen Ausgang führt ein P_H -Wert von 7,00.

D. ANTAGONISTEN GEGEN MORPHIN UND SYNTHETISCHE =====

VERBINDUNGEN VOM MORPHINTYPUS =====

I. Überblick

Die vorangegangenen Betrachtungen zeigten die Gefahren der Nebenwirkungen auf, die bei der Anwendung von Analgetica unter der Geburt entstehen können. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die unerwünschten Nebenerscheinungen, insbesondere die der Atemdepression beim Neugeborenen, durch geeignete Antidote zum Analgeticum auszuschalten und damit schon von vornherein der Gefahr einer Asphyxie entgegenzuwirken.

Während Lobelin, Cardiazol und Coramin vornehmlich als Stimulantien des Atemzentrums und des Kreislaufs aufzufassen sind, stellen sie doch im eigentlichen Sinne keine spezifischen Antagonisten der Opiate und opiatähnlichen Pharmaka dar. Die Ursache hierfür ist darin zu suchen, daß die Opiate, die im Atemzentrum einen besonders bevorzugten Angriffspunkt haben, aus diesem nur schwer zu verdrängen sind und die genannten Mittel lediglich der Anregung des Atemzentrums dienen.

In den letzten Jahren sind durch die Entwicklung spezifischer Morphinantagonisten eine Reihe neuer Substanzen gefunden worden, welche die gefürchteten Opiatnebenwirkungen ausschalten sollen, ohne die Analgesie wesentlich zu beeinträchtigen. Die bekanntesten Vertreter dieser Gruppe, die einen spezifischen Antagonismus gegen Morphin und synthetische Verbindungen vom Morphintypus, zu denen auch das Dolantin gerechnet werden kann, aufweisen, sind

a) N-allyl-normorphin (Nalorpin)

b) (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan-tartrat (Laevallorphan).

Chemisch handelt es sich um Abkömmlinge des Morphins bzw. des Morphinans, von denen das erste 1942 von Wejlard und Erickson (38), das zweite 1952 von Fromherz und Pellmont (14) in den Forschungslaboratorien der Firma Hoffmann-La Roche synthetisiert worden ist.

N-allyl-normorphin und (-)-3-Hydroxy-N-allyl morphinan unterscheiden sich von den entsprechenden Analgetica Morphin bzw. Dromoran dadurch, daß die N-ständige Methylgruppe ($-CH_3$) durch einen Allylrest ($-CH_2-CH=CH_2$) ersetzt ist, wie die nachfolgenden Strukturformeln veranschaulichen: (Abb. 6, 7, 8, 9).

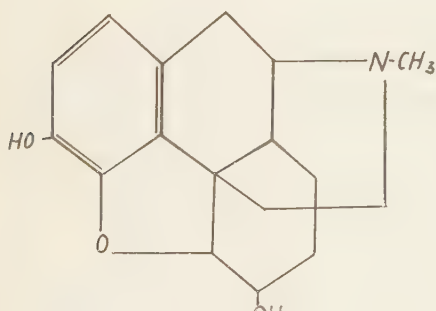


Abb. 6: Morphin

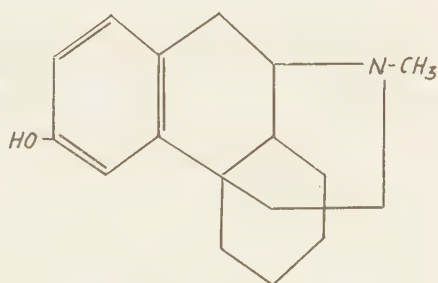


Abb. 8: Dromoran

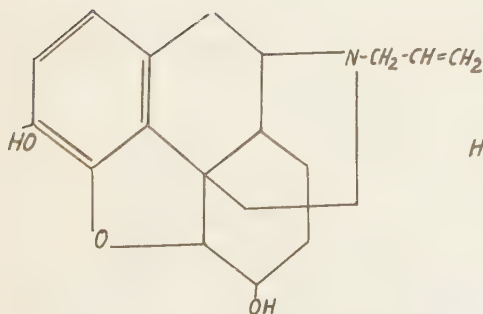


Abb. 7: N-allyl-normorphin

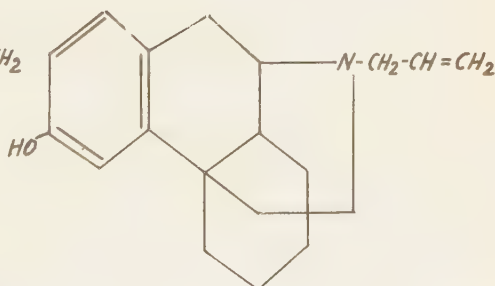


Abb. 9: (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan

Die scheinbar geringfügige Modifikation der chemischen Struktur durch die Substitution der CH_3 -Gruppe am zyklisch gebundenen N durch einen Allylrest hat nicht nur eine Abschwächung oder sogar Aufhebung der Opiatnebenwirkungen zur Folge, sondern zeichnet sich durch einen ganz spezifischen Antagonismus gegenüber den atemdepressorischen Effekten solcher Pharmaka aus.

Schon im Jahre 1915 konnte P i a z z a (27) nachweisen, daß eine solche Allylgruppe unter bestimmten Verhältnissen die Inspiration zu steigern vermag und H. H e i m a n n (17) fand im gleichen Jahr, daß die zentrale Morphinwirkung durch Entmethylierung abgeschwächt wird.

II. N-allyl-norcodein

Eingehende Untersuchungen im Jahre 1915 von P o h l (28) über die antagonistische Wirkung solcher Allylderivate können als Basis für die heutige klinische Verwendung der Morphinantagonisten angesehen werden. Er stellte fest, daß die durch Morphin verursachte Atemdepression beim Kaninchen durch N-allyl-norcodein aufgehoben wird. Ebenso ist Morphin völlig wirkungslos auf die Atmung nach vorangegangener N-allyl-norcodein-Applikation.

Die pharmakologische Wirkung läßt sich durch die kompetitive Verdrängung am gleichen Angriffspunkt infolge struktureller Ähnlichkeit der beiden Verbindungen erklären.

Diese wichtigen Erkenntnisse wurden jedoch damals von klinischer Seite nicht aufgegriffen und blieben mehr als ein Vierteljahrhundert unbeachtet.

III. N-allyl-normorphin

Erst 1942 wurde ein weiterer Morphinantagonist von Wejlard und Erickson synthetisiert. Auch bei dieser Verbindung ist die Morphinstruktur erhalten geblieben und die an den Stickstoff gebundene Methylgruppe in der Seitenkette des Moleküls durch einen Allylrest ersetzt worden. (s.S. 13, Abb. 7).

1) Tierexperimentelle Untersuchungen

In zahlreichen tierexperimentellen Versuchen (Kaninchen, Katze, Hund) führte U n n a (37) die ersten genauen pharmakologischen Untersuchungen dieser Substanz durch. Er konnte den Nachweis erbringen, daß N-allyl-normorphin die durch Morphin und seine Derivate verursachten Atemdepressionen eindeutig aufhebt. Die Beeinflussung des atemhemmenden Effektes durch den Antagonisten besteht sowohl bei prophylaktischer als auch bei therapeutischer Verabreichung.

Neben der Wirkung auf die Atmung, auf den Kreislauf und die Darmatonie erstreckt sich der Antagonismus auch auf den durch Morphin und seine Derivate verursachten analgetischen Effekt, doch scheint hier die Analgesie quantitativ weniger beeinflußt zu sein als die Atemhemmung.

Durch Applikation einer bestimmten Kombination von Morphin und N-allyl-normorphin am Versuchstier gelang es O r a h o v a t s und seinen Mitarbeitern (23), unerwünschte Nebenwirkungen des Analgeticums ohne Verlust der Analgesie signifikant zu reduzieren.

2) Klinische Erfahrungen

Die klinische Erprobung der Morphinantagonisten erfolgte erstmalig in den U.S.A. Berichte über die Anwendung von N-allyl-normorphin in der Klinik lagen zuerst von E c k e n h o f f, E l d e r und K i n g (8) vor. Sie beobachteten eine erhebliche Steigerung des erniedrigten Atemvolumens nach Injektion von 5-10 mg N-allyl-normorphin i.v. bei 8 postoperativen Patienten, die bis zu 80 mg Morphin erhalten hatten, wobei die Zunahme auf eine Beschleunigung der Atmung zurückzuführen war. Zahlreiche Arbeiten aus den verschiedenen medizinischen Disziplinen konnten ebenfalls die Aufhebung der Atemdepression nach Applikation des Antagonisten bei vorangegangener Verabfolgung von Morphin und morphinartig wirkenden Analgetica bestätigen.

Eckenhoff, Hoffman und Dripps (10) führten ihre Untersuchungen auch an Patienten durch, die Pantopon, Dromoran und Dolantin erhalten hatten. Sie erreichten in jedem Falle eine Aufhebung der durch diese

Analgetica erfolgten Atemhemmung. Keinen Einfluß dagegen hatte das Antidot auf die Atemdepression nach Äther und Cyklopropan, ebenso ist das Präparat gegenüber Barbituraten ohne Wirkung.

Daraus kann gefolgert werden, daß die Indikation der Morphinantagonisten auf die Gruppe der Pharmaka beschränkt bleibt, deren Haupteigenschaft die starke analgetische Wirkung und Suchtentstehung ist und daher der antagonistische Effekt kein chemischer, sondern ein pharmakologischer sein muß. Somit darf den Allylderivaten des Morphins und Morphinans ein spezifischer Antagonismus gegenüber Opiaten und opiatähnlich wirkenden Pharmaka zugesprochen werden.

3) N-allyl-normorphin in der Geburtshilfe

Für unsere Arbeit von Interesse sind die Untersuchungen über die klinische Verwendung von Morphinantagonisten als Antidot "opiatbedingter Atemdepressionen" in der Geburtshilfe.

Eckenhoff, Hoffman und Dripps (10) unternahmen 1952 den Versuch, der Asphyxie der Neugeborenen, die nach Verabreichung von Pantopon, Dilauid oder Morphin an die Mutter entstanden ist, mit den Morphinantagonisten zu begegnen. Gegenüber einer Kontrollgruppe war der Zeitpunkt für das Einsetzen der Atmung durch die Anwendung von N-allyl-normorphin verkürzt. Injektionen von 0,1 mg des Antidots direkt in die Nabelschnurvene waren ebenfalls erfolgreich.

Über den gleichen Erfolg konnten A d r i a n i und K e r r (1) bei direkter Injektion von 2,5 mg des Antagonisten i.v. berichten.

P a t e r s o n und P r e s c o t t (25) erzielten eine gute Wirkung mit dem Antidot nach Dolantingaben und vermochten so den auf die Atmung wirkenden depressiven Effekt des Dolantins zu unterdrücken bzw. zu beseitigen.

Alle diese Ergebnisse bestätigen die Untersuchungen von S n y d e r , der bei 50 Neugeborenen in wenigen Minuten eine bemerkenswerte Steigerung der Atemfrequenz und des Atemvolumens nach jeweils 0,5 mg N-allyl-normorphin i.m. beobachtet hat. Die Medikation erfolgte, nachdem die Mütter eine Stun-

de vor der Entbindung 5 mg Morphin und 0,4 mg Scopolamin erhalten hatten.

Eine weitere interessante Feststellung machten Eckenhoff und Funderburg (9) 1954. Sie zeigten, daß das Antidot bei Verabreichung einer größeren Menge Morphin an die Gebärende eine bessere Wirkung aufwies als bei einer geringeren Dosierung des betreffenden Analgeticums.

Einen bedeutenden Rückgang der Häufigkeit der Asphyxie wiesen Eckenhoff, Hoffman und Funderburg (11) nach. Zur Verhütung der durch Opiate verursachten Depressionen des Atem- und Kreislaufzentrums wurden den Kreisenden jeweils 10 mg N-allyl-normorphin 5-25 Minuten vor der Geburt injiziert.

Herabgesetzt war die Wirkung des Antidots bei zusätzlicher Lachgasanalgesie; bei Anwendung von Äther war kein Erfolg festzustellen. Dagegen setzte bei 11 von 12 bläss-asphyktischen Kindern die Atmung innerhalb von 30 Sekunden ein, bei denen die üblichen Wiederbelebungsmaßnahmen innerhalb von 5-10 Minuten nicht zum Ziele führten und denen deshalb 0.1 mg - 0.2 mg N-allyl-normorphin direkt in die Nabelvene injiziert worden ist.

Über das prompte Einsetzen der Atmung nach 0,1 mg - 0,25 mg N-allyl-normorphin bei asphyktischen Kindern analgesierter Mütter berichtet 1955 auch Barnett-Greene (2). Er befürwortet die Applikation des Antidots in solchen Fällen, in denen die Mutter sub partu Morphin oder Dolantin erhalten hatte, direkt in die Nabelvene.

Bei Anwendung gleicher Analgetica sprechen Barr und Barr (3) dem antagonistischen Effekt des N-allyl-normorphin eine günstige Wirkung zu. Sie konnten nach Verabreichung des Mittels feststellen, daß sowohl der erste Atemzug der Neugeborenen früher einsetzte als auch die volle Regulation der Atemfunktion schneller erfolgte als in den entsprechenden Kontrollfällen.

Alle diese Berichte bestätigen, daß N-allyl-normorphin ein wirksamer Antagonist gegenüber einer großen Zahl stark wirkender Analgetica ist, die eine pharmakologische Beziehung zu Morphin haben, ganz gleich, ob sie zu dem genannten Opiat in chemischer Verwandtschaft stehen oder nicht. Die durch Morphin und morphinähnliche Pharmaka verursachte Atemdepression konnte

durch das Antidot, wie von allen Untersuchern nachgewiesen wurde, aufgehoben werden.

N-allyl-normorphin hat sich nicht nur bei der Überempfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber Opiaten oder bei postoperativen Atemdepressionen nach opiatähnlich wirkenden Pharmaka als wirksames Gegenmittel erwiesen, sondern konnte auch erfolgreich nach Anwendung zentraler Analgetica bei der Mutter die Asphyxie des Kindes unter der Geburt oder post partum beheben.

IV. (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan-tartrat (RO 1-7700)⁺⁾

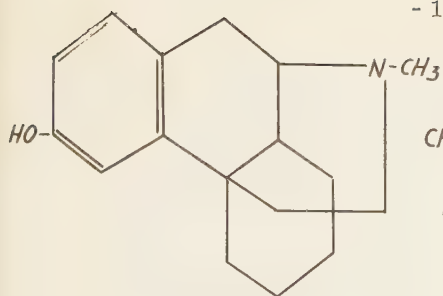
1) Chemie

Ein weiteres neues Allylderivat mit morphinantagonistischer Wirkung, das (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan wurde von Fromherz und Pellmont (14) synthetisiert und auf seine pharmakologischen Eigenschaften hin untersucht. Chemisch zeigt die Verbindung das gleiche strukturelle Verhältnis zum Dromoran wie das N-allyl-normorphin zum Morphin. (s.S. 13).

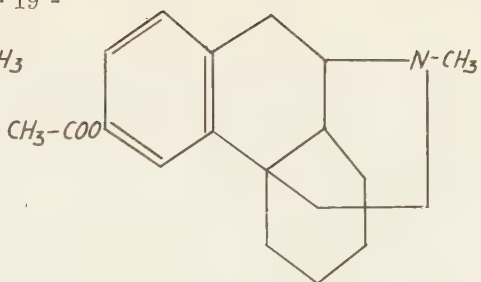
Die chemische Gewinnung dieser Substanz gelang nach dem Verfahren der Entmethylierung, wobei, ausgehend vom Dromoran^I, wiederum die N-ständige Methylgruppe durch einen Allylrest ersetzt wurde.

Nach Umwandlung in die Acetylverbindung^{II} wird (-)-3-oxy-N-methyl-morphinan mit Bromcyan in das Cyanid^{III} übergeführt. Unter Abspaltung des Acetylrestes entsteht das Nitril^{IV}, welches durch Kochen mit verdünnter Salzsäure zum (-)-3-oxy-morphinan^V verseift wird. Mit Allylbromid erfolgt die Umsetzung zum (-)-3-oxy-N-allyl-morphinan^{VI}. (Schnider, O. und Grüssner, A. (34)).

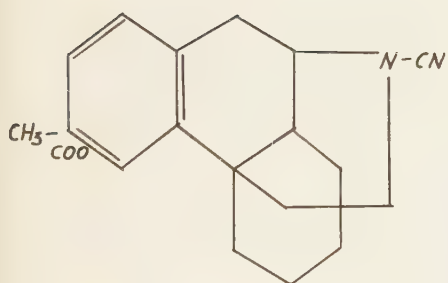
⁺⁾ Ro 1-7700 ist die provisorische Bezeichnung; Deutsche Hoffmann-La Roche A.G., Grenzach/Baden.



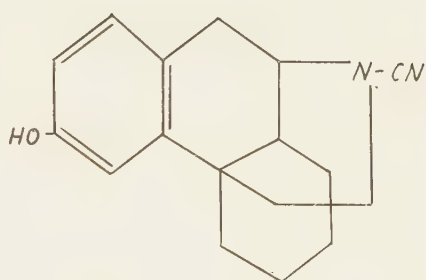
I



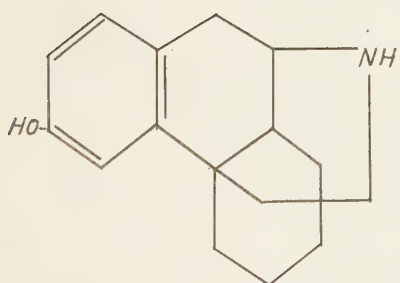
II



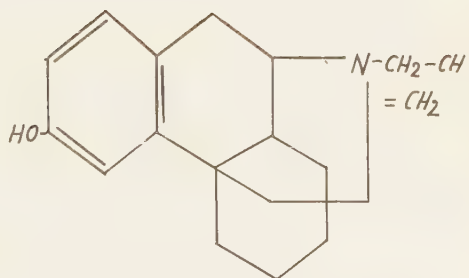
III



IV



V



VI

Das Tartrat dieser (-) Verbindung kristallisiert in farblosen Nadeln und hat einen Schmelzpunkt von $176/77^0$. In Wasser löst sich die Substanz leicht, unlöslich dagegen ist sie in Lipoidlösungsmitteln. Der P_H Wert der wässrigen Lösung liegt bei 4,7.

Lactallorphan (RO 1-7700) ist ein chemisches Analogon zum Nalorphan und zeichnet sich wie dieses durch seinen antagonistischen Effekt aus.

2) Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus der Allylderivate läßt sich infolge ungenügender Kenntnis der Zellpharmakologie noch nicht erklären, doch wird immer mehr die Auffassung vertreten, daß die Antagonisten ihre Wirksamkeit durch eine Verdrängung der Opiate von gemeinsamen Rezeptoren im Atemzentrum entfalten. (Schaumann, O. (33)).

Die Wirkungsdauer des Allylderivats RO 1-7700 dürfte wie die der übrigen Antagonisten bedeutend kürzer sein als die der Opiate, eine Tatsache, die für unsere Untersuchung von besonderer Bedeutung ist.

3) Tierexperimentelle Untersuchungen

Trotz seiner nahen chemischen Verwandtschaft zum Dromoran und seines strukturell ähnlichen Aufbaus zeigt RO 1-7700 keinerlei morphinartige Eigenschaften und weicht auch in seinem pharmakologischen Verhalten von dem der Opiate ab, doch ist es imstande, ihre Wirkung antagonistisch zu beeinflussen, sie also abzuschwächen oder sogar aufzuheben. Allein verabreicht, ist ein geringfügiger atemdepressorischer Effekt nachweisbar. Seine akute Toxizität entspricht der des Dromorans, so daß die mittleren Letaldosen für die Maus, das Meerschweinchen und das Kaninchen denen des Dromorans annähernd gleichen.

Intravenöse Applikationen subletaler Dosen des Allylderivats haben beim Kaninchen eine erregende Wirkung auf die Atmung, bei der Maus eine angestrenzte Atmung zur Folge. Morphin, Dromoran und ähnlich wirkende Pharmaka lösen dagegen unter gleichen Bedingungen eine Atemverlangsamung aus. Die charak-

teristische Erregung und das Straub'sche Schwanzphänomen der Maus nach Morphinpräparaten fehlen bei i.v. Verabreichung von RO 1-7700.

Die zerebralen Erregungszustände bei der Katze, die durch die zentrale Wirkung des Morphins hervorgerufen werden, unterbleiben bei gleich großer Dosierung des Allylderivats völlig. Ataxie und Benommenheit dagegen treten, wie auch bei der Maus, erst bei höherer Dosierung in Erscheinung. Auf Meerschweinchen und Ratten hat RO 1-7700 eine vorwiegend depressive Wirkung.

Bei der narkotisierten Katze ergeben hohe Dosen des Allylderivats eine flüchtige Senkung des Blutdrucks. Eine leicht erregende Wirkung ließ sich am isolierten Kaninchendarm und Kaninchenuterus feststellen.

Nach der klassischen Brennglasmethode von Hardy und Wolff wurde die analgetische Wirkung des (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinans geprüft. Die Untersuchungen, die vornehmlich an Ratten vorgenommen wurden, ergaben bei großen Dosen keinen analgetischen Effekt. Kleine Dosen zeigten eine schwach angedeutete Verzögerung der Reaktionszeit auf Wärmereiz.

Eine Beeinträchtigung der durch Morphin, Dromoran und Morphinanaloga ausgelösten Analgesie am Kaninchen durch das Antidot erfolgte erst bei einer Dosis von 1/20 der Opiatinenge. Zur Aufhebung der analgetischen Wirkung ist eine weitere Erhöhung auf 1/5 der Morphin- bzw. Dromorandosis erforderlich. Die Analgesie wird also erst bei einer Verschiebung des Dosenverhältnisses Opiat zum Antagonist in Richtung auf das Antidot hin aufgehoben.

Im Tierversuch konnte also gezeigt werden, daß es einer relativ hohen Menge von RO 1-7700 bedarf, um gewisse Morphineffekte, wie z.B. die Analgesie, antagonistisch zu beeinflussen, während das Antidot bereits in kleinen Dosen die durch Morphin und synthetische Verbindungen der Morphingruppe verursachte Atemhemmung merkbar aufzuheben vermag. Den Nachweis hierfür erbrachten Fromherz und Pellmont.

Beim Kaninchen genügte bereits bei intravenöser Applikation ein Mengenverhältnis 1:200 der Morphin- bzw. 1:100 der Dromorandosis, um die Atemdepression völlig auszuschalten, während der analgetische Effekt der Opiate durch Allylderivat unbeeinflusst blieb.

Letale Dosen von Morphin blieben durch das Allylderivat unbeeinflusst. Das Antidot ist nicht imstande, unspezifische Wirkungen von Morphin und chemisch analogen Verbindungen wie die allgemeinen Krämpfe, die durch toxische Morphindosen bei der Maus und beim Kaninchen ausgelöst werden, zu beseitigen.

Benson, O' Gara und van Winkle (5) bestätigen die vorliegenden tierexperimentellen Erfahrungen.

Sie konnten in weiteren Versuchen nachweisen, daß die volle Wirksamkeit des Antagonisten nur bei der optisch links drehenden Form vorhanden ist, während das Racemat eine um die Hälfte schwächere Wirkung zeigt zum Unterschied zu der isomeren rechts drehenden Verbindung, die weder auf die Atmung, noch auf die Analgesie einen Einfluß hat.

4) Klinische Erfahrungen

a) chirurgisch

Die praktische Bedeutung des Morphinantagonisten RO 1-7700 wurde in klinischen Untersuchungen erprobt. (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan zeigte hierbei ähnliche Effekte wie sein chemisches Analogon N-allyl-normorphin.

Zindler und Ganz (39) erzielten mit dem Allylderivat bei 30 freiwilligen Versuchspersonen günstige Ergebnisse bei der Bekämpfung der durch Morphin, Pantopon, Dromoran, Dolantin und Cliradon verursachten Atemdepression. Bei Anwendung hoher Opiatdosen (96 mg Morphin und 22 mg Dromoran) konnte die Atemdepression durch das Antidot schnell aufgehoben und ein normales Atemminutenvolumen wieder hergestellt werden. Entsprechend der schon im toxischen Bereich liegenden Opiatmengen wurde auch die Antidotmenge bis zu 6 mg erhöht, ohne daß Nebenerscheinungen an Herz und Kreislauf aufgetreten wären.

Das Allylderivat bei 80 chirurgischen Patienten postoperativ angewandt, beseitigte auch hier, ohne Beeinflussung der Analgesie, die auf Opiate zurückzuführende Atemdepression schnell.

In einer ausgedehnten Versuchsreihe zeigten Meyer und Oehmig (22) die eindrucksvolle Wirkung, die das Allylderivat auf den atemdepressorischen Effekt nach Opiaten unter der Narkose ausübt. Zur Erhaltung einer ausreichenden Anaesthetose wurde die Lachgas-Sauerstoff-Narkose in Kombination mit klinisch üblichen Dosen von Morphin, Dromoran oder Dolantin gewählt. 100 mg Dolantin intravenös injiziert, hatten einen Stillstand der Atmung zur Folge, der sich innerhalb von 3 Minuten nicht spontan zurückbildete. Nach dreimaliger Verabreichung von je 0,1 mg RO 1-7700 setzte die Spontanatmung innerhalb von 80 Sekunden ein. Eine weitere Gabe von 0,1 mg Allylderivat nach 15 Minuten stellte die normale Atmung wieder her.

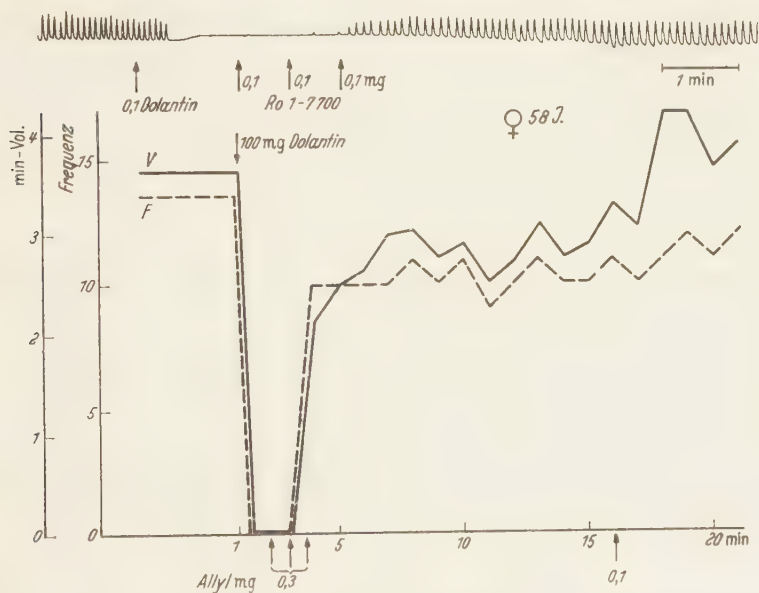


Abb. 10: Atemdepression nach 100 mg Dolantin i.v. und Aufhebung der-
selben durch 0,4 mg RO 1-7700 +)

+) Abb. 10 wurde der Arbeit Meyer O. und Oehmig H.:

"Die Wirkung der Opiatantagonisten (-)-3-oxy-N-allyl-morphinan-tartrat (Levallorphan, RO 1-7700) und N-allyl-normorfin am narkotisierten Menschen." Der Anaesthetist, Bd. 5/H. 1, S. 4-7 (1956) Springer-Verlag entnommen.

In einem zweiten Versuch wurde nach 2 mg Dromoran i.v. ebenfalls die auf das Opiat zurückzuführende Atemhemmung deutlich. Durch Gaben von 0,125 mg des Allylderivats besserten sich auch hier sehr rasch Atemfrequenz und -volumen (2 Minuten).

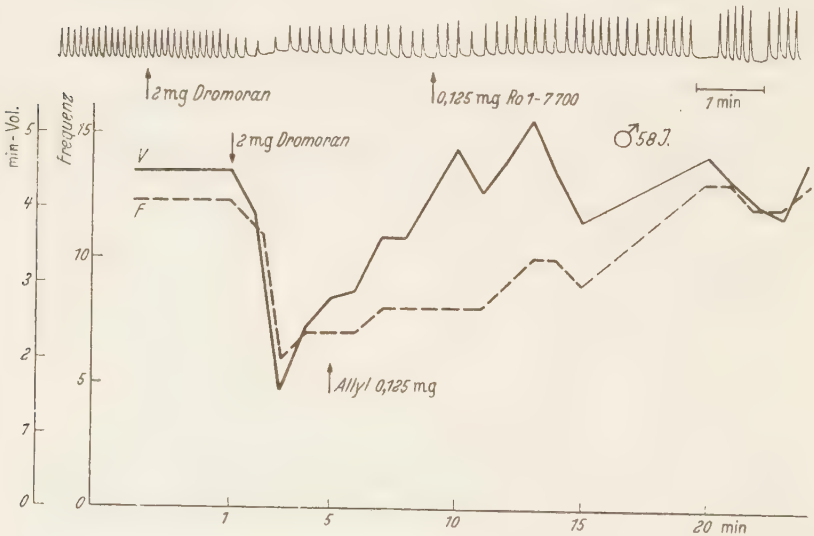


Abb. 11: Atemdepression nach 2 mg Dromoran i.v. und Aufhebung derselben durch 0,125 mg RO 1-7700 +)

Eine Stunde später, bei einer wiederholten intravenösen Injektion von 2 mg Dromoran und 0,125 mg des Antagonisten wurde die Atmung erneut durch das Opiat stark deprimiert und ließ sich erst nach einer nochmaligen Applikation der gleichen Dosis des Antidots normalisieren. Die Autoren schließen daraus, daß die erste Injektion des Antagonisten nicht mehr wirksam war. Durch relativ kleine Dosen des Allylderivats läßt sich dieser unerwünschte Effekt praktisch völlig beheben.

+) Abb. 11 wurde ebenfalls der Arbeit Meyer O. und Oehmig H.: "Die Wirkung d. Opiatantagonisten (-)-3-oxy-N-allyl-morphinan-tartrat (Levallorphan RO 1-7700) u. N-allyl-normorphin am narkotisierten Menschen". Der Anaesthetist, Bd. 5/H. 1, S. 4-7 (1956) Springer-Verlag entnommen.

Eine gute Beeinflussung der durch Dolantin bedingten Verschlechterung der Atemfrequenz und des Atemminutenvolumens durch RO 1-7700 fanden auch Eckenhoff, Hoffman und Dripps (10).

b) gynäkologisch

Über die Anwendung von Allylderivat zur Aufhebung der durch Opiate gesetzten Atemdepression bei gynäkologischen Operationen und in der Geburtshilfe berichten Hochuli und Käser (18).

Sie führten über 20 ausschließlich vaginale Operationen in Pentothal-Lachgas-Sauerstoffnarkose ohne Eröffnung des Peritoneums, um reflektorische Einwirkungen auf die Atmung zu vermeiden, durch. Die intravenöse Injektion von Morphin oder synthetisch analogen Verbindungen wie Dromoran oder Dolantin, erfolgte, wenn sich Atemvolumen und -frequenz auf konstanter Höhe hielten.

Nach 0,01 g Morphin setzte in allen Fällen die gefürchtete Atemdepression ein. Nicht selten war sogar eine Apnoe zu beobachten. Durch 1 mg Allylderivat RO 1-7700 intravenös konnte die Atmung in allen Versuchen stimuliert werden, so daß nach wenigen Minuten der normale Atemrhythmus wieder hergestellt war. In einigen Fällen wurde sogar eine Vertiefung der Atmung mit größerem Atemvolumen deutlich. Das Allylderivat wurde zum Teil vor Morphin, zum Teil in der Mischspritze verabfolgt, wobei 1 mg RO 1-7700 auf eine Dosis bis zu 0,03 g Morphin für ausreichend erachtet wurde, um eine Aufhebung der Atemdepression zu erzielen. 0,5 mg Allylderivat zeigten eine weniger rasche und wohl auch kürzere, wenn auch keine schwächere Wirkung.

Wurde das Antidot mit dem entsprechenden Opiat in der Mischspritze appliziert, so blieb der gefürchtete Seiteneffekt des Opiates auf die Atmung in Form der Depression aus, auch war die Atemtätigkeit kaum beeinflusst; eher war ein Ansteigen des Atemminutenvolumens festzustellen.

RO 1-7700 allein injiziert hatte keine Wirkung auf die Atmung und zeigte keinerlei anregenden Effekt.

c) geburtshilflich

Die bei chirurgischen und gynäkologischen Operationen gewonnenen Untersuchungsergebnisse führten dazu, die antagonistische Wirkung des (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan auch in der Geburtshilfe zu erproben. Dadurch sollte, nach Anwendung zentraler Analgetica bei der Mutter, die häufig auftretende Asphyxie des Neugeborenen unter der Geburt oder post partum verhindert werden.

Hochuti und Käser (18) gingen davon aus, Morphin zunächst allein zu verabfolgen und fanden eine Verzögerung der spontanen Atemtätigkeit beim Neugeborenen durch das Opiat bestätigt. In einigen Fällen war die künstliche Beatmung erforderlich, um die Spontanatmung in Gang zu bringen. Mischspritzen im Dosenverhältnis von 10 mg Morphin zu 1 mg des Allylderivats schlossen sowohl den Atemstillstand als auch die Atemdepression aus. Die Zugabe von Allylderivat hatte eine normale Atemtätigkeit nach der Geburt, ohne irgendwelche Beeinträchtigung durch das an die Mutter verabreichte Opiat zur Folge.

Um die Wirkung der Morphin-Allylderivat-Kombination nicht in Frage zu stellen, wurde die Mischspritze nicht früher als 4 Stunden und später als 20 Minuten vor der Geburt injiziert. In 4 Fällen gelang es, die durch Pantopon verursachte Asphyxie der Neugeborenen innerhalb von 30-60 Sek. durch intramuskuläre Gaben von 0,25 mg - 0,5 mg Allylderivat zu beheben, nachdem eine vorangegangene künstliche Beatmung erfolglos geblieben war. Die direkte Injektion von 0,5 mg des Antidots in die Nabelvene bei einem weiteren auf Pantopon asphyktischen Kind führte innerhalb von 30 Sekunden zu einer normalen Atemtätigkeit.

E. EIGENE UNTERSUCHUNGEN MIT DEM ALLYLDERIVAT =====

(-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan) =====

Die vorliegenden Resultate, die sich sowohl bei der klinischen Anwendung von (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan als auch in tierexperimentellen Untersuchungen ergaben, zeigen, daß sich das Allylderivat als ein erfolgreicher

Antagonist gegenüber den durch Opiate und opiatähnliche Substanzen hervorgerufenen Atemdepressionen bewährt hat. In der Geburtshilfe ist seine Verwendung zur Verhinderung oder Behandlung medikamentöser Asphyxien noch nicht ausreichend geklärt worden. Die Verabreichung von Morphinpräparaten oder ähnlich wirkenden analgetischen Substanzen zur Erleichterung der Geburt hat daher wegen der stets drohenden Gefahr der Asphyxie des Kindes bisher immer wieder eine Einschränkung erfahren.

Die Tatsache, daß es gelungen ist, unter Aufrechterhaltung eines ausreichenden analgetischen Effekts vor allem die atemdepressorische Wirkung der Opiate stark zu vermindern oder sogar aufzuheben, ermutigte uns, das Antidot unter der Geburt nach Anwendung zentraler Analgetica bei der Mutter zur Verhinderung der Asphyxie beim Neugeborenen in eigenen Untersuchungen zu erproben.

Wir brachten (-)-3-Hydroxy-N-allyl-morphinan in Verbindung mit morphinähnlich wirkenden Präparaten zur Anwendung. Das Ziel war, die Gefahr der Asphyxie des Neugeborenen unter der Geburt, bzw. post partum bei Verabreichung von *Dromoran*®, *Cliradon* und *Dolantin* an die Mutter durch Kombination mit dem antagonistisch wirkenden Allylderivat zu verhindern und eine optimale Dosierung zu finden, bei der die Analgesie nicht wesentlich vermindert wurde.

Die Untersuchungen wurden an insgesamt 320 Erst- und Mehrgebärenden verschiedenen Alters an der I. Universitäts-Frauenklinik München vorgenommen. Wenn nicht besonders erwähnt, handelte es sich um regelrechte Geburten aus der I. und II. Hinterhauptslage. Bei allen Gebärenden wurden die gleichen Bedingungen eingehalten, um Rückschlüsse auf die Wehentätigkeit, die kindlichen Herztöne und die Verträglichkeit des Präparates ziehen zu können. Die Muttermundweite betrug minimal 4-5 cm, maximal 6-7 cm. Um die Wirkung des Allylderivats kontrollieren zu können, wurden nur die Fälle ausgewertet, bei denen die Injektion nicht früher als 2-3 Stunden vor der Geburt vorgenommen wurde, da sonst damit gerechnet werden mußte, daß das Analgeticum bereits abgebaut war. Die Applikation des Antidots erfolgte gleichzeitig mit dem Opiat intramuskulär als Kombinationspräparat in einer Mischspritze in verschiedenen Mengenverhältnissen zueinander;

I. Analgeticum mixtum (RO 1-8900 und RO 1-8900/2)⁺⁾

II. Analgeticum mixtum RO 1-8900/2 + Allylderivat

III. Cliradon + Allylderivat

IV. Dolantin + Allylderivat

I. Analgeticum mixtum

Die Wirkung des Kombinationspräparates Analgeticum mixtum wurde an insgesamt 32 Patientinnen verschiedenen Alters untersucht. Je nach dem Grad der aufgetretenen Atemdepression unterteilten wir in

- a) Asphyxia livida leichten Grades
- b) Asphyxia livida
- c) Asphyxia pallida.

⁺⁾ RO 1-8900 ist ein Kombinationspräparat von Dromoran und Allylderivat im Verhältnis 10 : 1;
2 ccm des Präparates enthalten 4 mg Dromoran und 0,4 mg Allylderivat;

RO 1-8900/2 ist die Bezeichnung für 1 ccm des Präparates und enthält 2 mg Dromoran und 0,2 mg Allylderivat.

Die Versuchsmengen wurden uns freundlicherweise von der Deutschen Hoffmann-La Roche A.G., Grenzach/Baden zur Verfügung gestellt.

I. Analgeticum mixtum

(Dro= Dromoran; RO= Allylderivat RO 1-7700)

T A B E L L E I	D o s i e r u n g	
	2 c c m	1 c c m
	4 mgDro	2 mgDro
	0,4mgRO	0,2mgRO
=====	=====	=====
Geburten insgesamt	25	7
Geburten ohne Asphyxie (ausgewertet)	14	3
Geburten mit Asphyxie (ausgewertet)	9	3
=====	=====	=====
Im Einzelnen:		
<u>GEBURTEN MIT ASPHYXIE INSGESAMT</u>	10	4
a) <u>auf die Injektion bezogen</u>		
Asphyxia livida leichten Grades	2	-
Asphyxia livida	5	3
Asphyxia pallida	2	-
b) <u>nicht auf die Injektion bezogen</u>		
Asphyxia livida leichten Grades	-	
Asphyxia livida	1	1
Asphyxia pallida	-	-
<u>Geburtsverlauf nach d. Injektion</u>		
Kindl. Herztöne: Alteration	1	1
Wehentätigkeit : verlangsamt	-	1
Geburtsdauer : länger als 3 Std. ⁺)	5	3
<u>GEBURTEN OHNE ASPHYXIE INSGESAMT</u>	15	3
davon Abweichg. v. norm. Geb.-Verlauf	1	-
<u>Geburtsverlauf nach d. Injektion</u>		
Kindl. Herztöne : Alteration	2	-
Wehentätigkeit : verlangsamt	3	-
Geburtsdauer : länger als 3 Std.	6	1

+) Die Auswertung des Materials im Hinblick a.d. Geburtsverzögerung wurde dadurch ermöglicht, daß i.d. Tab. I-IV nur d. Fälle berücksichtigt wurden, bei denen d. Medikament nicht vor einer Muttermundswerte v. 4 cm gegeben wurde.

Wir verabfolgten zunächst bei 25 Kreissenden jeweils 2 ccm Analgeticum mixtum. (Tab. I). Bei dieser Applikation wurden 15 Kinder lebensfrisch geboren, während insgesamt 10 Kinder asphyktisch zur Welt kamen:

Eine Asphyxia livida leichten Grades trat in 2 Fällen auf.

Das volle Bild der Asphyxia livida fanden wir bei 6 lebenden reifen Neugeborenen, 4 Mütter waren Erstgebärende, 2 Mehrgebärende, davon eine II. und eine IV. Parae. Bei Letzterer bestand eine Nephropathia gravidarum mit erhöhtem Blutdruck und Oedemen. Für kurze Zeit beschleunigte kindliche Herztöne kehrten ohne medikamentöse Maßnahmen bald wieder auf ihre normalen Werte zurück.

An 2 Neugeborenen konnten wir nach Anwendung der 2 ccm Mischspritze das Erscheinungsbild des blassen Scheintodes, der Asphyxia pallida, beobachten. Ein Kind zeigte kurz nach der Geburt noch einen guten Muskeltonus wurde dann aber schlaff und weiß asphyktisch. Beide Formen schwerer Atemdepression bei sonst komplikationslosem Geburtsverlauf sind als Reaktion auf die Wirkung des Analgeticums anzusehen.

Nach den üblichen Wiederbelebensmaßnahmen trat nach 5 Minuten die Spontanatmung ein und die Kinder erholten sich schnell.

In allen Fällen wurde das Medikament bei guter Wehentätigkeit injiziert. Die Geburten verliefen spontan, jedoch erfolgten sie bei 5 Kreissenden später als 2-3 Stunden nach der Injektion. Die Patientinnen stellten zum Teil eine große, zum Teil nur eine geringe Erleichterung des Geburtsablaufs nach der Mischspritze fest. Die lokale und allgemeine Verträglichkeit waren gut. Nur in einem Fall kam es nach der Injektion zu einer leichten Alteration der kindlichen Herztöne.

Sehen wir von der Nephropathia gravidarum der einen Kreissenden, die ein blau-asphyktisches Kind zur Welt brachte, ab, so bleiben für unsere Beurteilung 9 Kinder, bei denen die Atemdepression als Folge der Medikamentwirkung anzusprechen ist.

Die Zahl der ohne Asphyxie Geborenen belief sich auf 15 Kinder. In 2 Fällen sanken die kindlichen Herztöne nach der Medikation unter 100 Schläge/Min. ab, so daß bei einer der Kreissenden die Geburt durch die Beckenausgangsange

beendet wurde. Sie findet in der Ergebnisermittlung keine Berücksichtigung. Bei 6 Frauen wurde die Geburt später als 3 Stunden nach der Injektion beendet. In weiteren 3 Fällen ließ die Wehentätigkeit etwa 30 Minuten nach der Applikation merklich nach.

Die vorliegenden Untersuchungen ergaben einen relativ hohen Prozentsatz asphyktisch geborener Kinder. Die atemdepressorischen Symptome traten jeweils zur Hälfte bei Kindern Erst- und Mehrgebärender auf.

Die Wehentätigkeit verschlechterte sich in 3 Fällen. Die kindlichen Herztöne sanken bei 3 Geburten nach der Injektion deutlich ab, ein Effekt, den wir mit der Applikation des Medikamentes ursächlich in Verbindung brachten.

Auf Grund unserer Beobachtung des Geburtsverlaufs entstand der Eindruck, daß in 11 von 25 Fällen die Geburt durch das Analgeticum mixtum im Vergleich zu anderen analgetischen Substanzen eher verzögert war.

Dieses Ergebnis veranlaßte uns, bei weiteren 7 Gebärenden das Analgeticum mixtum nur mehr in einer Dosierung von 1 ccm zu verabfolgen. Das entspricht einem Mengenverhältnis von 2 mg Dromoran + 0,2 mg Allylderivat. (Tabelle I).

Unter Ausschluß einer Asphyxie, die sehr wahrscheinlich auf eine zweimalige Umschlingung der Nabelschnur um den Hals zurückzuführen ist, kam es bei 6 Geburten zu 3 blauasphyktischen Kindern. Bei einer Patientin mußte kurze Zeit nach der Injektion des Präparates infolge einer Alteration der kindlichen Herztöne die Beckenausgangszange angewendet werden. In 4 von 7 Fällen glaubten wir auch bei dieser Dosierung eine Verzögerung des Geburtsverlaufs bemerken zu können. Im übrigen ergaben sich im Vergleich zu der vorangegangenen Versuchsreihe keine neuen Gesichtspunkte.

Die Tatsache des gehäuften Auftretens von Asphyxien trotz Verminderung der Dosis auf die Hälfte ließ uns von einer weiteren Anwendung des Medikamentes Dromoran / Allylderivat im Verhältnis 10 : 1 unter der Geburt Abstand nehmen.

Wir hatten außerdem den Eindruck, daß die Menge des Allylderivats zur Kompensation des atemdepressorischen Effektes des Dromorans nicht ausreichte, so

daß wir in einer zweiten Untersuchungsreihe die Menge des Allylderivats erhöhten.

II, Analgeticum mixtum RO 1-8900/2 + Allylderivat

Unter den gleichen Bedingungen wie in den vorangegangenen Untersuchungen injizierten wir

12 Gebärenden

1 ccm Analgeticum mixtum + 1 ccm Allylderivat

(2 mg Dromoran/0,2 mg Allylderivat + 0,5 mg Allylderivat)

16 Gebärenden

1 ccm Analgeticum mixtum + 2 ccm Allylderivat

(2 mg Dromoran/0,2 mg Allylderivat + 1,0 mg Allylderivat)

Aus der nachfolgenden Tabelle (II) ist ersichtlich, daß die Ergebnisse bei beiden Dosierungen annähernd gleich sind, so daß wir in folgendem gemeinsam von ihnen berichten können.

Von 28 Geburten insgesamt wurden 3 Kinder ~~blutasphyktisch~~ geboren. Hiervon zeigte 1 Kind das Bild der Asphyxia livida leichten Grades, bei dem zu bedenken ist, daß dafür eine Nabelschnurumschlingung verantwortlich gemacht werden kann. Weiterhin fanden wir, entsprechend den oben mitgeteilten Beobachtungen, daß sowohl bei 2 Frauen, die ein Kind mit atemdepressorischen Erscheinungen zur Welt brachten, als auch bei 9 Frauen, deren Kinder lebensfrisch geboren wurden, die Wehentätigkeit durch das Medikament deutlich beeinflusst war und dadurch die Geburt nicht unwesentlich verzögert wurde. Dieser Effekt trat besonders auffallend bei der Anwendung des Kombinationspräparates Analgeticum mixtum + 2 ccm Allylderivat in Erscheinung. (Von 25 nichtasphyktischen Geburten 9 Fälle).

Mit der Erhöhung der Allylderivatdosis ist es tatsächlich gelungen, die medikamentöse Asphyxie als Folge der Dromoranwirkung zu reduzieren. Nach wie vor konnte aber der geburtsverzögernde Effekt des Medikamentes beobachtet werden.

II. Analgeticum mixtum + Allylderivat

(Dro= Dromoran; RO= Allylderivat RO 1-7700)

T A B E L L E II

	D o s i e r u n g	
	1ccm/1ccm	1ccm/2ccm
	2 mg Dro	2 mg Dro
	0,2mg RO	0,2mg RO
	0,5mg RO	1,0mg RO
=====		
Geburten insgesamt	12	16
Geburten ohne Asphyxie (ausgewertet)	10	15
Geburten mit Asphyxie (ausgewertet)	1	1
=====		
Im Einzelnen:		
<u>GEBURTEN MIT ASPHYXIE INSGESAMT</u>	2	1
a) <u>auf die Injektion bezogen</u>		
Asphyxia livida leichten Grades	-	-
Asphyxia livida	1	1
Asphyxia pallida	-	-
b) <u>nicht auf die Injektion bezogen</u>		
Asphyxia livida leichten Grades	1	-
Asphyxia livida	-	-
Asphyxia pallida	-	-
<u>Geburtsverlauf nach der Injektion</u>		
Kindl. Herztöne: Alteration	-	-
Wehentätigkeit : verlangsamt	1	1
Geburtsdauer : länger als 3 Std.	2	1
<u>GEBURTEN OHNE ASPHYXIE INSGESAMT</u>	10	15
davon Abweichg. v. norm. Geb.-Verlauf	-	
<u>Geburtsverlauf nach der Injektion</u>		
Kindl. Herztöne: Alteration	1	1
Wehentätigkeit : verlangsamt	2	7
Geburtsdauer : länger als 3 Std.	1	6

Die Verträglichkeit und die Schmerzerleichterung der Mischspritze wurden von den einzelnen Frauen unterschiedlich bewertet, jedoch im allgemeinen bestätigt.

Von einer weiteren Verwendung des Analgeticum mixtum in Kombination mit Allylderivat auch in höherer Dosierung des Antidots wurde dennoch Abstand genommen, da, wie oben schon erwähnt, eine Beeinflussung der Wehentätigkeit im Sinne einer Dämpfung der Kontraktion eintrat, wodurch die Geburten in einigen Fällen nicht unwesentlich verzögert worden sind. Hierbei muß daran gedacht werden, daß das Allylderivat zwar am Atemzentrum als Antagonist zum Dromoran wirksam ist, es aber möglicherweise infolge seiner nahen chemischen Verwandtschaft mit dem Dromoran wie dieses einen hemmenden Einfluß auf die Kontraktionsfähigkeit der glatten Muskulatur ausübt bzw. sich in der Wirkung sogar mit diesem addiert.

Im folgenden lassen sich die Untersuchungen mit dem Kombinationspräparat Analgeticum mixtum in verschiedenen Dosierungen mit Allylderivat zusammenfassen:

- 1) Dromoran + Allylderivat im Verhältnis 10 : 1 als Analgeticum mixtum RO 1-8900 "Roche" (4 mg Dromoran + 0,4 mg Allylderivat) hat die Erwartungen, die Asphyxie der Neugeborenen abzuwenden, nicht erfüllt.
- 2) Eine Verringerung der Dosis auf die Hälfte bei gleichbleibendem Mengenverhältnis konnte die schädigende Wirkung des Dromorans nicht vermindern. Die Anwendung des Präparates unter der Geburt ist wegen der stark erhöhten Asphyxienrate bei den Neugeborenen nicht vertretbar.
- 3) Die zusätzliche Verabreichung von 1 ccm bzw. 2 ccm Allylderivat zum Analgeticum mixtum RO 1-8900/2 im Verhältnis 10 : 3,5 (insgesamt 0,7 mg Allylderivat + 2 mg Dromoran) bzw. 10 : 6 (insgesamt 1,2 mg Allylderivat + 2 mg Dromoran) verminderte deutlich die Wirkung des Dromorans auf das Atemzentrum. In einzelnen Fällen wurde aber noch immer ein Absinken der kindlichen Herztöne und ein Nachlassen der Wehen nach der Injektion beobachtet. Wegen des geburtsverzögernden Effektes wurde auf weitere Untersuchungen mit diesem Medikament verzichtet.

III. Cliradon + Allylderivat

In den folgenden Versuchen erprobten wir Allylderivat in Verbindung mit Cliradon. (Tabelle III).

49 Gebärende erhielten

1 ccm Cliradon + 0,5 ccm Allylderivat

(7,5 mg Cliradon + 0,25 mg Allylderivat)

6 Gebärende erhielten

1 ccm Cliradon + 1 ccm Allylderivat

(7,5 mg Cliradon + 0,5 mg Allylderivat)

Zunächst schienen uns 0,5 ccm Allylderivat zu 1 ccm Cliradon ausreichend, eine mögliche Schädigung des Atemzentrums durch das Analgeticum zu beeinflussen. Die Mischspritze wurde 49 Erst- und Mehrgebärenden unter Berücksichtigung gleicher Bedingungen wie bisher intramuskulär verabreicht. Ihre Anwendung ergab insgesamt 37 lebensfrische gegenüber 12 asphyktischen Geburten. Hiervon sind 1 blau-asphyktisches und 1 leicht blau-asphyktisches Kind nicht zu rechnen, für deren depressive Atmung die Medikamentwirkung nicht einwandfrei verantwortlich gemacht werden konnte. Somit verbleiben 5 Neugeborene, die die Symptome der Asphyxia livida leichten Grades aufwiesen und 3 Kinder, die blauasphyktisch zur Welt kamen. Von 2 blassasphyktischen Kindern war eines zunächst rosig und lebensfrisch, kam aber kurze Zeit nach der Geburt in den Zustand der Asphyxia pallida.

Bei den mit spontaner Atmung geborenen Kindern verlief die Geburt ohne Komplikation innerhalb von 2-3 Stunden nach der Medikamentverabreichung.

Die Antidotdosis von 0,5 c c m Allylderivat zu 1 c c m Cliradon vermochte demnach die schädliche Wirkung des Cliradons auf die Atmung des Kindes nicht befriedigend abzuschwächen.

Die Erhöhung des Antagonisten auf 1 c c m bei gleicher Menge des Analgeticums 6 Gebärenden verabreicht, führte, abgesehen von einer hier nicht zu berücksichtigenden blassen Asphyxie (Frühgeburt einer Erstgebärenden), zu 5 lebensfrischen Kindern. (Tabelle III). Dieses Ergebnis läßt wegen der

III. Cliradon + Allylderivat

(Cli= Cliradon; RO= Allylderivat RO 1-7700)

T A B E L L E III	D o s i e r u n g	
	1/0,5 ccm	1/1 ccm
	7,5 mg Cli 0,25 mg RO	7,5mg Cli 0,5 mgRO
=====	=====	=====
Geburten insgesamt	49	6
Geburten ohne Asphyxie (ausgewertet)	37	5
Geburten mit Asphyxie (ausgewertet)	10	-
=====	=====	=====
Im Einzelnen:		
<u>GEBURTEN MIT ASPHYXIE INSGESAMT</u>	12	1
a) <u>auf die Injektion bezogen</u>		
Asphyxia livida leichten Grades	5	-
Asphyxia livida	3	-
Asphyxia pallida	2	-
b) <u>nicht auf die Injektion bezogen</u>		
Asphyxia livida leichten Grades	1	-
Asphyxia livida	1	-
Asphyxia pallida	-	1
<u>Geburtsverlauf nach der Injektion</u>		
Kindl. Herztöne : Alteration	1	-
Wehentätigkeit : verlangsamt	-	-
Geburtsdauer : länger als 3 Std.	-	-
<u>GEBURTEN OHNE ASPHYXIE INSGESAMT</u>	37	5
davon Abweichg. v. norm. Geb.-Verlauf	-	-
<u>Geburtsverlauf nach der Injektion</u>		
Kindl. Herztöne: Alteration	1	-
Wehentätigkeit : verlangsamt	-	-
Geburtsdauer : länger als 3 Std.	-	-

wenigen zur Verfügung stehenden Fälle eine positive Bewertung nur unter Vorbehalt zu. Wir können annehmen, daß die höhere Allylderivatdosis (ähnlich wie im Versuch II) eine Verringerung der Asphyxien bewirkt, den Nachweis hierfür müßte jedoch erst eine größere Anzahl von Geburten erbringen. Sowohl auf die Wehentätigkeit als auch auf den allgemeinen Geburtsverlauf haben sich beide Dosierungen des Allylderivats mit Cliradon nicht ungünstig ausgewirkt.

IV. Dolantin + Allylderivat

In einer letzten Versuchsreihe brachten wir Allylderivat mit Dolantin zur Anwendung. (Tab. IV). Während die Menge des Antagonisten gleich blieb, verabfolgten wir das Analgeticum in den folgenden zwei Dosierungen.

1 ccm Dolantin + 0,5 ccm Allylderivat
(50 mg Dolantin + 0,25 mg Allylderivat)

2 ccm Dolantin + 0,5 ccm Allylderivat
(100 mg Dolantin + 0,25 mg Allylderivat)

Zunächst bekamen 93 Kreissende 0,5 ccm Allylderivat zusammen mit 1 ccm Dolantin intramuskulär. Auf diese Medikation hin wurden 80 Kinder lebensfrisch geboren. Unter ihnen sind 5 Abweichungen vom normalen Geburtsverlauf aufgetreten, die jedoch nicht zu atemdepressorischen Erscheinungen führten (3 Frühgeburten, 1 Nabelschnurumschlingung, 1 Übertragung).

Von 6 leicht blau-asphyktischen Kindern zeigten nur 2 eine auf das Medikament zurückzuführende Depression der Atmung; den übrigen 4 lagen Regelwidrigkeiten im Geburtsablauf zu Grunde.

In 5 Fällen von blauer Asphyxie waren 4 medikamentbedingt. Bei einem Kind dürfte die Verhinderung der Spontanatmung möglicherweise durch das enge Becken der Mutter und die dadurch entstehende starke Kompression des Kopfes verursacht worden sein.

Die beiden aufgetretenen Fälle der Asphyxia pallida scheiden aus unserer Betrachtung aus. Die Mutter des einen Kindes hatte kurz vor der Geburt noch eine zusätzliche Dolantingabe erhalten, während das andere Kind infolge

einer vorzeitigen partiellen Lösung der Plazenta als partus praematurus blasse-
asphyktisch zur Welt kam.

Zur Bestimmung des Verhältnisses der asphyktisch geborenen Kinder zu dem
der lebensfrisch Geborenen stehen somit 6 Geburten mit Asphyxie 80
Geburten ohne Asphyxie gegenüber.

In allen Fällen war die Wehentätigkeit durch die Abgabe des Medikamentes
nicht beeinträchtigt, die Geburtsdauer schien uns nach der Injektion, im
Gegensatz zu den vorangegangenen Beobachtungen, eher verkürzt. Nur ver-
einzelt trat eine Alteration der kindlichen Herztöne in Erscheinung.

Die Antidotdosis von 0,5 ccm Allylderivat hatte bei normalem Geburtsverlauf
und guter Wehentätigkeit in Verbindung mit 1 ccm Dolantin eindeutig eine
bemerkenswerte Abwendung atemdepressorischer Effekte zur Folge.

Wir gingen nunmehr dazu über, bei gleichbleibender Dosierung des Allylderi-
vats von 0,5 ccm eine Erhöhung der Dolantingabe auf 2 ccm vorzunehmen.
(Tab. IV). Dabei sollte die Wirksamkeit des Antagonisten auf den atemde-
pressorischen Effekt auch in geringer Dosierung des Antidots bei erhöhter Ver-
abreichung des Analgeticums erprobt werden. Dolantin schien uns hierfür
wegen seines erkennbar günstigen Einflusses auf den Geburtsverlauf gefahrloser
und damit geeigneter zu sein als Dromoran oder Cliradon.

Von 112 Erst- und Mehrgebärenden wurden 106 Kinder o h n e , 6 Kinder
m i t A s p h y x i e geboren:

Für die 4 in Erscheinung getretenen Atemdepressionen leichten Grades
sind keine äußeren Gründe ersichtlich; als Ursache ist die Medikamentwirkung
anzusehen.

Von 2 Geburten mit blauer Asphyxie ist nur in einem Fall die Injektion
verantwortlich zu machen, in dem anderen hatte wohl eine Nabelschnur-
umschlingung ein Absinken der kindlichen Herztöne in der Austreibungsperiode
ausgelöst. Die Geburt wurde durch die Beckenausgangsange beendet.

IV. Dolantin + Allylderivat

(Dol= Dolantin; Ro= Allylderivat RO 1-7700)

T A B E L L E IV.

D o s i e r u n g

1/0,5ccm 2/0,5ccm

50 mg Dol 100 mg Dol

0,25 mg RO 0,25 mg RO

=====			=====
Geburten insgesamt:	93	112	
Geburten ohne Asphyxie (ausgewertet)	80	105	
Geburten mit Asphyxie (ausgewertet)	6	5	
=====			

Im Einzelnen:

GEBURTEN MIT ASPHYXIE INSGESAMT

13 6

a) auf die Injektion bezogen

Asphyxia livida leichten Grades
Asphyxia livida
Asphyxia pallida

2 4
4 1
- -

b) nicht auf die Injektion bezogen

Asphyxia livida leichten Grades
Asphyxia livida
Asphyxia pallida

4
1 1
2 -

Geburtsverlauf nach d. Injektion

Kindl. Herztöne : Alteration
Wehentätigkeit : verlangsamt
Geburtsdauer : länger als 3 Std.

1 1
- -
- -

GEBURTEN OHNE ASPHYXIE INSGESAMT

80 106

davon Abweichg. v. norm. Geb.-Verlauf

5 9

Geburtsverlauf nach der Injektion

Kindl. Herztöne: Alteration
Wehentätigkeit : verlangsamt
Geburtsdauer : länger als 3 Std.

2 1
- -
- -

Von 106 Geburten ohne Asphyxie verliefen 9 nicht im Rahmen des Normalen. Eine davon scheidet wegen Alteration der kindlichen Herztöne aus. Diese trat kurz nach der Applikation auf und erforderte die operative Entwicklung des Kindes durch die Zange. Die übrigen 8 Abweichungen (Übertragung, Umschlingung der Nabelschnur und Frühgeburt) lösten keinen atemhemmenden Effekt aus. Es stehen somit 105 lebensfrischen Kindern 5 Asphyxien gegenüber, d.h. auf 21 Geburten trifft 1 asphyktisches Kind.

Alle Asphyxien trugen mit einer Ausnahme nur leicht atemdepressorischen Charakter. Bei guter Wehentätigkeit der Kreissenden waren die kindlichen Herztöne normal und die Geburtsdauer lag, sowohl bei Erst- als auch bei Mehrgebärenden, nach der Injektion im Durchschnitt unter der 2 Stundengrenze.

Allylderivat erwies sich in der Mischspritze mit Dolantin in etwa geeignet, die Gefahr der Asphyxie zu vermindern. Bei der Wahl zwischen beiden Dosierungen ist dem Mengenverhältnis 2 ccm Dolantin / 0,5 ccm Allylderivat der Vorzug zu geben. Die erkennbare Beschleunigung der Geburt dürfte dem Dolantin zuzuschreiben sein, das mit seiner zentralanalgetischen Wirkung zugleich eine spasmolytische Komponente verbindet.

F. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

=====

Allylderivat RO 1-7700 wurde bei 320 Erst- und Mehrgebärenden in verschiedener Dosierung in Kombination mit

- I. Dromoran (als Analgeticum mixtum)
- II. Cliradon
- III. Dolantin

in der Mischspritze zur Anwendung gebracht.

In den einzelnen Untersuchungsgängen sollte die antagonistische Wirkung des Allylderivats gegenüber dem atemdepressorischen Effekt opiatähnlich wirkender Analgetica unter der Geburt erprobt werden.

Bei der endgültigen Beurteilung wurden alle die Fälle ausgeschlossen, bei denen als Ursache für eine Asphyxie auch andere geburtshilfliche Regelwidrigkeiten in Frage kamen. (Insgesamt 14 Fälle). Unter den lebensfrischen Geburten wurden 2 Abweichungen, die die vorzeitige Beendigung der Geburt durch die Beckenausgangszange erforderten, in der Auswertung nicht mit berücksichtigt, so daß uns für die Ermittlung der Ergebnisse 304 Fälle zur Verfügung standen.

Neben der antagonistischen Wirkung des Allylderivats auf die Atmung des Neugeborenen prüften wir seine Verträglichkeit, seinen Einfluß auf die Frequenz der kindlichen Herztöne, die Wehentätigkeit der Gebärenden und den allgemeinen Geburtsverlauf. Darüberhinaus suchten wir eine optimale Dosierung des Antagonisten zum jeweiligen Analgeticum zu finden. Wir gelangten dabei zu folgenden Resultaten:

I. Analgeticum mixtum

Die Untersuchungen mit 1 ccm bzw. 2 ccm Analgeticum mixtum ergaben eine erhebliche Zahl von Asphyxien. Von insgesamt

29 ausgewerteten Fällen waren

17 Geburten ohne Asphyxie

12 Geburten mit Asphyxie.

das entspricht einem Verhältnis von 1 : 1,4.

Davon zeigten

2 das Bild der Asphyxia livida leichten Grades

8 das Bild der Asphyxia livida

2 das Bild der Asphyxia pallida.

Der relativ hohe Anteil der nach der Applikation von Analgeticum mixtum in Erscheinung getretenen Atemdepressionen bewies in beiden Dosierungen, daß die Menge des darin enthaltenen Allylderivats nicht ausreichte, die durch Dromoran verursachte Atemdepression abzuschwächen bzw. aufzuheben. Wir hatten den Eindruck, daß ihr Auftreten durch das angewandte Mischungsverhältnis eher noch gefördert wurde.

Die Häufigkeit des atemdepressorischen Effektes der Neugeborenen dürfte vermutlich in der starken analgetischen Wirkung des Dromorans einerseits und in der nahen chemischen Verwandtschaft des Antagonisten zum Dromoran andererseits zu suchen sein. Während angenommen wird, daß die Morphinantagonisten morphinartige Analgetica von gemeinsamen Rezeptoren, wahrscheinlich im Atemzentrum, verdrängen, konnte der antagonistische Effekt des Allylderivats in Verbindung mit Dromoran im Analgeticum mixtum nicht in Erscheinung treten. Auf Grund der nahen chemischen Verwandtschaft beider Substanzen scheint die Bindung des Dromorans an die gleichen Rezeptoren im Atemzentrum stärker zu sein als die seines Allyl-Homologen. Um dessen Verdrängungskomponente gegenüber dem atemdepressorisch wirkenden Opiat voll zur Geltung bringen zu können, bedarf es erst einer entsprechend höheren Dosierung des Allylderivats im Gegensatz zu anderen morphinartigen Substanzen, deren Affinität zu den Rezeptoren des Atemzentrums weniger stark ist. Ihre Verdrängung ist schon durch relativ kleine Dosen des Allylderivats möglich.

II. Analgeticum mixtum + Allylderivat

Die Erhöhung des Allylderivats um 1 ccm bzw. 2 ccm in Verbindung mit 1 ccm Analgeticum mixtum führte bei

27 ausgewerteten Fällen zu

25 Geburten ohne Asphyxie

2 Geburten mit Asphyxie,

was einem Verhältnis von 1 : 12,5 entspricht.

Bei den aufgetretenen atemdepressorischen Geburten handelte es sich jeweils um eine Asphyxia livida schweren Grades.

Die höhere Dosierung des Allylderivats vermochte tatsächlich das Auftreten der Asphyxien weitgehend zu unterbinden. Die Verträglichkeit des Präparates war in jedem Falle gut, die Schmerzlinderung wurde im allgemeinen bestätigt. Gelegentlich trat eine Alteration der kindlichen Herztöne auf. Wir bemerkten darüberhinaus jedoch eine Herabsetzung der Wehentätigkeit,

die eine Verzögerung der Geburt mit sich zu bringen schien, so daß wir davon absahen, das Medikament weiter zu verwenden.

III. Cliradon + Allylderivat

Wir prüften weiterhin die Wirkung von 0,5 ccm Allylderivat gegenüber 1 ccm Cliradon. Von

52 ausgewerteten Fällen waren

42 Geburten ohne Asphyxie

10 Geburten mit Asphyxie,

das entspricht einem Verhältnis von 1 : 4,2.

Es zeigten davon

5 das Bild der Asphyxia livida leichten Grades

3 das Bild der Asphyxia livida

2 das Bild der Asphyxia pallida.

Sowohl der Geburtsverlauf als auch die Frequenz der kindlichen Herztöne blieben von der Medikamentwirkung unberührt, während der Cliradoneffekt auf die kindliche Atmung offen zu Tage trat. 0,5 ccm Allylderivat genügten nicht, um die schädliche Wirkung von 1 ccm Cliradon auf das Atemzentrum zu verhindern.

Die antagonistische Wirkung des Allylderivats gegenüber Cliradon bei einer Erhöhung der Antidotdosis auf 1 ccm konnte auf Grund der geringen Anzahl von Fällen nicht ausreichend geklärt werden. Es ist jedoch durchaus anzunehmen, daß sich die tatsächliche Beeinflussung von Cliradon durch Allylderivat in einer größeren Anzahl von Geburten bestätigt.

IV. Dolantin + Allylderivat

Der Nachweis des antagonistischen Effektes von 0,5 ccm Allylderivat gelang uns in Verbindung mit 1 ccm und 2 ccm Dolantin. Das Kombinationspräparat wurde 205 Gebärenden injiziert.

Von

196 ausgewerteten Fällen waren

185 Geburten ohne Asphyxie

11 Geburten mit Asphyxie,

das entspricht einem Verhältnis von 1 : 16,8.

Im Einzelnen zeigten

6 das Bild der Asphyxia livida leichten Grades

5 das Bild der Asphyxia livida.

In keinem Fall trat bei der relativ hohen Zahl der zur Untersuchung stehenden Geburten durch die Medikamentwirkung eine Asphyxia pallida auf.

0,5 ccm Allylderivat konnten zusammen mit Dolantin die Gefahr der kindlichen Atemdepression weitgehend vermindern. Selbst bei einer Dolantindosis von 2 ccm kamen 0,5 ccm Allylderivat noch voll zur Geltung. Auf den Geburtsverlauf wirkte sich die spasmolytische Komponente des Dolantins im Sinne einer Beschleunigung aus. Die Frequenz der kindlichen Herztöne war, von 2 Ausnahmen abgesehen, normal. Im allgemeinen wurde die schmerzlindernde Wirkung und die Verträglichkeit der Mischspritze von den Gebärenden bestätigt.

Ein Vergleich der einzelnen Untersuchungsgänge läßt den Schluß zu, daß der antagonistische Effekt des Allylderivats abhängig ist von der Stärke der Analgetica (Tabelle I und IV) und seiner jeweiligen Dosierung zum Analgeticum (Tabelle II und III).

Die Dosierung, welche die gefürchtete Nebenerscheinung der Atemdepression opiatähnlich wirkender Analgetica unter der Geburt am ehesten verhindert, fanden wir bei einem Mengenverhältnis der Opiat-Antidot-Dosis von 2 ccm Dolantin / 0,5 ccm Allylderivat.

G. BEOBACHTUNGEN ÜBER DIE ANTIDOTWIRKUNG BEI
=====

GESONDERTER VERABREICHUNG VON ALLYLDERIVAT
=====

I. Intravenöse Injektion von Allylderivat in die Nabel-
vene zur Aufhebung kindlicher Atemdepressionen nach
Analgetica.

Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten wir in einigen Fällen nachweisen, daß Allylderivat imstande ist, unabhängig von der vorangegangenen Medikation, die Atmung asphyktisch geborener Kinder in kurzer Zeit in Gang zu bringen, sofern die Asphyxie durch ein Analgeticum bedingt war.

Fall 1)

Das Kind einer 19 jährigen Primipara wurde auf 2 ccm Analgeticum mixtum mit den Zeichen einer Asphyxia livida ohne Muskeltonus geboren. Es genügte die sofortige direkte Injektion von 1 ccm Allylderivat in die Nabelvene bei nachfolgender künstlicher Beatmung, um eine schnelle Erholung des Kindes zu erreichen.

Fall 2)

Eine Zweitpara im Alter von 33 Jahren bekam bei regelmäßigen kräftigen Wehen und nachgiebigem Muttermund von 7 cm 2 ccm Analgeticum mixtum injiziert. 2 Stunden 20 Minuten nach der Injektion wurde das Kind blau-asphyktisch geboren. Auf 0,5 ccm Allylderivat erholte es sich in kurzer Zeit und war im Anschluß an die Sauerstoffbeatmung und Wechselbad lebensfrisch.

Fall 3)

Eine leichte Atemdepression zeigte sich bei dem Kind einer 24 jährigen Erstgebärenden, die bei vollständigem Muttermund und kräftigen Wehen 1 ccm Dolantin / 0,5 ccm Allylderivat erhalten hatte. Zur Wiederherstellung der normalen Atmung genügte auch hier die Injektion

von 0,5 ccm Allylderivat in die Nabelvene des Kindes.

Fall 4)

Einer 42 jährigen Pluripara wurde nach einer Applikation von 1 ccm Dolantin / 0,5 ccm Allylderivat 20 Minuten vor der Geburt wiederholt 1 ccm Dolantin verabreicht. Das Kind kam daraufhin blau-asphyktisch zur Welt. Auch hier reichten 0,5 ccm Allylderivat i.v. aus, um die Spontanatmung schnell auszulösen.

Fall 5)

Das blaus-asphyktisch geborene Kind einer 34 jährigen Mehrgebärenden, die 2 ccm Dolantin + 0,5 ccm Allylderivat erhalten hatte, erholte sich nach einer Antidotgabe von 0,5 ccm Allylderivat, Wechselbad und Sauerstoffbeatmung sehr langsam. Es handelte sich bei dem Kind jedoch um einen partus praematurus der 36. Woche, der noch 8 Tage im Inkubator verbleiben mußte.

II. Verabreichung von Allylderivat zur Vorbeugung einer drohenden medikamentösen Asphyxie bei einem partus praematurus

Zum Schluß sei eine Krankengeschichte referiert, die ein weiteres Indikationsgebiet des Allylderivats aufzeigt.

Der 40 jährigen Mehrgebärenden H.H. wurde bei vorzeitigem Wehenbeginn 1 ccm Pantopon als Wehenbremse appliziert. Die Wehen gingen trotzdem weiter. Da es sich bei der Kreissenden erst um die 33. Schwangerschaftswoche handelte bestand durch die Opiatwirkung erhöhte Gefahr für das Kind. Zu ihrer Abwendung injizierten wir der Mutter zugleich mit dem Opiat 1 ccm Allylderivat intramuskulär, um einer möglichen Atemdepression des Kindes von vorneherein zu begegnen. Das Kind wurde 1 Stunde 25 Minuten nach der Injektion lebensfrisch geboren. Sein Gewicht betrug 1160 g bei einer Körperlänge von 42 cm.

Um die Wirkung des Antidots aufrechtzuerhalten, wurden dem Kind in der Couveuse nochmals 0,5 ccm Allylderivat in die Nabelvene nach-

injiziert. Nach einer vorübergehenden Gewichtsabnahme am 9.-11. Tag erholte sich das Kind gut und konnte nach Behandlung in unserer Frühgeborenenabteilung in der 10. Woche mit einem Gewicht von 3020 g gesund entlassen werden.

III. Ergebnis

Allylderivat bei asphyktisch geborenen Kindern direkt in die Nabelvene injiziert, hat - wie aus diesen wenigen Fällen ersichtlich ist - eine schnelle Wirkung zur Wiederherstellung einer normalen Atemfrequenz.

Bei den Frühgeburtsbestrebungen versuchen wir, die Wehentätigkeit durch Opiate, vor allem durch Injektion von Morphinum zu unterdrücken. Bei Mehrgebärenden besteht dabei oft die Befürchtung, daß das Kind, falls die Geburt weiterläuft, asphyktisch geboren wird. Allylderivat ist hier, nach der Applikation z.B. von Pantopon, beim Fortschreiten der Geburt ein vorbeugendes Mittel zur Abwendung einer möglichen Atemdepression des Kindes. Post partum vermag bei einer solchen Frühgeburt die nochmalige Injektion von Allylderivat in die Nabelvene des Kindes die empfindlichen Nebenwirkungen des Opiates abzuschwächen und seinen atemdepressorischen Effekt zu unterdrücken.

In den meisten Fällen genügte eine Dosis von 0,5 ccm Allylderivat, um einen vollen Erfolg sicherzustellen.

H. SCHLUSSBETRACHTUNG

=====

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung von Allylderivat im Hinblick auf die Vermeidung von medikamentösen Asphyxien bei Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt zu prüfen. Die Untersuchungen wurden an insgesamt 320 Gebärenden der I. Universitäts-Frauenklinik München durchgeführt. Zur Auswertung standen 304 Geburten zur Verfügung. Dabei erhielten wir folgende Resultate:

1) Die Kombination des Allylderivats mit Dromoran in dem von der Firma Hoffmann-La Roche vorgeschlagenen Mengenverhältnis von

4 mg Dromoran + 0,4 mg Allylderivat

= 2 ccm Analgeticum mixtum, sowie

2 mg Dromoran + 0,2 mg Allylderivat

= 1 ccm Analgeticum mixtum

erhielt, daß bei einer Verabreichung des Medikamentes in den letzten 2-3 Stunden vor der Geburt die Zahl der Asphyxien erheblich zunahm. Daß dieses Ergebnis auf eine Unterdosierung des Allylderivats zurückzuführen war, zeigte eine Versuchsreihe, in der das Antidot um 1 ccm und 2 ccm erhöht wurde. Die Asphyxienhäufigkeit ging wohl zurück, doch läßt der in Erscheinung getretene geburtsverzögernde Effekt dieses Kombinationspräparates seine Verwendung in der Geburtshilfe nicht ratsam erscheinen.

2) 0,5 ccm Allylderivat in Verbindung mit 1 ccm Cliradon konnten die atemdepressorische Wirkung des Analgeticums nicht ausreichend beeinflussen. Wegen der immer noch relativ hohen Zahl an aufgetretenen Asphyxien ist auch diese Kombination unter der Geburt nicht zu empfehlen.

Bei einer Erhöhung der Allylderivat Dosis auf 1 ccm gegenüber 1 ccm Cliradon glaubten wir auch hier eine gute Beeinflussung des Opiates und damit des atemdepressorischen Effektes durch das Antidot feststellen zu können. Die geringe Zahl an Geburten, die uns zur Erprobung dieser Medikamentenkombination zur Verfügung stand, ermöglichte jedoch keine genaue Beurteilung.

3) Eine gewisse Verminderung der Asphyxienhäufigkeit bei gleichzeitiger Beschleunigung des Geburtsverlaufs gelang uns bei der Anwendung von Allylderivat mit Dolantin. 0,5 ccm Allylderivat konnten sowohl in Verbindung mit 1 ccm Dolantin als auch mit 2 ccm Dolantin das Auftreten medikamentöser Asphyxien bis auf wenige Fälle verhindern. Der Effekt trat besonders bei der Kombination von 0,5 ccm Allylderivat und 2 ccm Dolantin in Erscheinung.

Beim Auftreten einer medikamentösen Asphyxie gelingt es, durch postpartale Injektion von 0,5 ccm Allylderivat den atemdepressorischen Effekt aufzuheben.

Bei Frühgeburtsbestrebungen erweist sich Allylderivat als Mittel gegen eine mögliche Opiatwirkung auf die kindliche Atmung,

indem der Mutter gleichzeitig mit dem Opiat, das sie zur Unterdrückung der Wehentätigkeit erhält, 1 ccm Allylderivat injiziert wird;

und dem zu früh geborenen Kind zur Aufrechterhaltung des antagonistischen Effektes 0,5 ccm Allylderivat in die Nabelvene nachinjiziert werden.

J. LITERATURVERZEICHNIS

=====

1. Adriani, J. u. Kerr, M.: Surgery, 33, 731 (1953)
2. Barnett A. Greene: The role of N-allylnormorphine in the prevention and treatment of narcotic decompression of the new-born.
Amer.J.Obstetr.70, 618-622 (1955)
3. Barr, W. and Barr, G.T.D.: N-allyl-normorphine in the treatment of neonatal Asphyxia.
J.Obstetr. 63, 216-219 (1956)
4. Beck, L.: Über die Asphyxie der Neugeborenen und deren Behandlung.
Geburtshilfe u. Frauenheilkunde, Ergebnisse d.Forschung f.d.Praxis, 7-12, 1102 (1955)
5. Benson, W.M., O' Gara, E. and van Winkle, S.: Respiratory and analgetic antagonism of dromoran by 3-hydroxy-N-allyl-morphinan.
J.Pharmacol. 106, 4 (1952)
6. Bickenbach, W.: Neue Methoden in der Behandlung asphyktischer Neugeborener.
Dtsch.Med.Wschr.30/31, 434 (1947)
7. Burger, K.: Kritische Betrachtung über die Schmerzlinderung bei der Geburt.
Dtsch.Med.Wschr. 5, 153 (1956)
8. Eckenhoff, J.E., Elder, J.D. and King, B.D.: N-allyl-normorphine in treatment of morphine or demerol narcosis.
Amer.J.Med.Sci.223, 191 (1952)

9. Eckenhoff, J.E., and Funderburg, L.W.: Observations on the use of the opiate antagonists nalorphine and levallorphan.
Amer.J.Med.Sci. 228, 546 (1954)
- 10) Eckenhoff, J.E., Hoffman, G.L., and Dripps, R.D.: N-allyl-normorphine, an antagonist to the opiates.
Anesthesiology, 13, 242 (1952)
- 11) Eckenhoff, J.E., Hoffman, G.L., and Funderburg, L.W.: N-allyl-normorphine, an antagonist to neonatal narcosis produced by sedation of the parturient.
Amer.J.Obstetr.65, 1269-1275 (1953)
- 12) Eichholtz, F.: Lehrbuch der Pharmakologie.
Berlin-Göttingen-Heidelberg
Springer 1951
- 13) Eisleb, O.u.Schaumann, O.: Dtsch. Med. Wschr. 65, 967 (1939)
- 14) Fromherz, K. und Pellmont, B.: Morphinantagonisten.
Experientia, 8, 394 (1952)
- 15) Gates, M. and Tschudi, G.: J. Amer. chem. Soc. 74, 1109 (1952)
- 16) Grewe, R.: Naturwiss. 33, 333 (1946)
- 17) Heimann, H.: Zschr. exper. Path.
Berlin, 17, 342 (1915)
- 18) Hochuli, E.u.Käser, O.: (-)-3-oxy-N-allyl-morphinantartrat (RO 1-7700) als Morphinantagonist in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Therap. Umschau 11, 79 (1954)
- 19) Martius, G.: Schmerzklinderung unter der Geburt.
Dtsch. Med. Wschr. 38, 1547 (1956)

- 20) Martius, G.: Die perinatale Betreuung frühgeborener Kinder durch den Geburtshelfer.
Dtsch.Med.Wschr. 31/32, 1188-1191(1954)
- 21) Martius, H. und Bickenbach, W.: Lehrbuch der Geburtshilfe.
Stuttgart, Thieme 1952
- 22) Meyer, O. und Oehmig, H.: Die Wirkung der Opiatantagonisten (-)-3-oxy-N-allyl-morphinantartrat (Levallorphan, RO 1-7700) und N-allylnormorphin am narkotisierten Menschen. Der Anaesthesist, 5, 1, S.4-7 (1956)
- 23) Orahovats, P.D., Winter C.A.u. Lehmann, E.G.: J.Pharmacol. Exper. Therap. Baltimore 112, 246 (1945)
- 24) Papst Pius XII.: Die schmerzlose Geburt und der christliche Glaube.
Orbis catholicus 5, 224 (1956)
- 25) Paterson, S.J. and Prescott, F.: Nallorphine in the prevention of connatal asphyxia due to maternal sedation with pethidine.
Lancet 490 (1954)
- 26) Philipp, E.: Die Anoxie des Neugeborenen,
Dtsch.Med.Wschr. 38, 1530 (1956)
- 27) Piazza, J.G.: Zschr. exper. Path. Berlin, 17, 318 (1915)
- 28) Pohl, J.: Zschr. exper. Path. Berlin 17, 370 (1915)
- 29) Prill, H.J.: Med.Klinik 50, 514 (1955)
- 30) Read, G.D.: Mutterwerden ohne Schmerz.
Hamburg, Hoffmann & Campe 1950

- 31) Schaumann, O.: Arch.exper.Path. Pharmak.
Bd. 216, H. 1/2, 48 (1952)
- 32) Schaumann, O.: Analgetica und protektives System.
Dtsch. Med. Wschr. 42, 1571 (1954)
- 33) Schaumann, O.: 150 Jahre Morphin und 15 Jahre
synthetische, morphinähnlich wir-
kende Analgetica.
Angewandte Chemie, 66. Jg. 24, (1954)
- 34) Schnider, O. und Oxymorphan.
Grüssner, A.: Helv. chim. Acta 34, 2211-2217 (1951)
- 35) Snow: On Chloroform and other Anaesthetics.
London 1858.
- 36) Stucke, K.: Chirurg. 23, 174 (1952)
- 37) Unna, K.: J. Pharmacol. Exper. Therap.
Baltimore, 79, 27 (1943)
- 38) Wejlard, J. und J. Amer. Chem. Soc. 64, 869 (1942)
Erickson, E. A.:
- 39) Zindler, M. und Ein Antidot der Opiate. Die anta-
Ganz, P.: gonistische Wirkung von (-)-3-
hydroxy-N-allyl-morphinan (RO 1-7700)
auf die Atemdepression nach hohen
Dosen von Morphin und Morphin-
abkömmlingen.

Herrn Professor Dr. W. Bickenbach möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Referates und für das Wohlwollen, das er meiner Arbeit entgegenbrachte, Herrn Privatdozent Dr. G. Martius für die Überlassung des Themas, für viele Anregungen und für seine freundliche Beratung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit meinen aufrichtigsten Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

=====

Am 9. Mai 1915 in Berlin geboren, besuchte ich, Evamaria Opitz, geb. Helbig, nach der Grundschule das dortige Oberlyzeum von 1924-1931.

Nach einer kaufmännischen Ausbildung und Tätigkeit an der Deutschen Gesandtschaft in Kowno/Litauen war ich von 1940 bis zu meiner Verheiratung mit Dr. jur. Rudolf Opitz im Jahre 1943 wissenschaftliche Sekretärin von Herrn Professor Dr. med. Sauerbruch, Charité, Berlin.

Wegen Kriegseinwirkung und Flucht konnte ich erst 1950 das Abitur am Wittelsbacher Gymnasium in München ablegen. Das Medizinstudium begann ich im Winter 1950/51 an der Ludwig-Maximilians-Universität, mußte es jedoch infolge längerer Erkrankung unterbrechen und bestand dann im Juli 1955 die Ärztliche Vorprüfung.

Ich habe jetzt 10 Fachsemester in München studiert und beabsichtige, nach dem 11. Semester mein Staatsexamen abzulegen.

